

# Entwicklung kalium-sensitiver Hydrogele zur *in vivo* Anwendung in diagnostischen Implantaten

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
– Dr. rer. nat. –

vorgelegt von

Tobias Hennecke

geboren am 26.01.1985 in Dorsten

Lehrstuhl für Technische Chemie II  
der Fakultät für Chemie  
der Universität Duisburg-Essen

Essen 2017



Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von November 2010 bis Oktober 2017 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Mathias Ulbricht am Lehrstuhl für Technische Chemie II der Universität Duisburg-Essen angefertigt.

Tag der Disputation: 11.01.2018

Erstgutachter: Prof. Dr. Mathias Ulbricht

Zweitgutachter: Prof. Dr. Christian Mayer

Vorsitzender: Prof. Dr. Gebhard Haberhauer

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>V</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>IX</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>XII</b>
<b>Symbolverzeichnis.....</b>	<b>XIV</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Theoretische Grundlagen .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Hydrogele .....</b>	<b>3</b>
2.1.1 Konventionelle Polymerhydrogele .....	3
2.1.2 Stimuli-responsive Polymerhydrogele .....	4
2.1.3 Ionen-responsive Polymerhydrogele .....	6
2.1.4 Justierung der LCST mittels Copolymerisation .....	11
2.1.5 Kompensierung von Ionenquerempfindlichkeiten .....	12
2.1.6 Reaktionsmechanismus der Hydrogelsynthese .....	14
<b>2.2 Quelldruck .....</b>	<b>16</b>
2.2.1 Quelldruck von Hydrogelen.....	16
2.2.2 Erste Quelldruckmessungen von polymeren Hydrogelen .....	17
2.2.3 Polymervolumenanteil.....	19
2.2.4 Gelblocking .....	22
<b>3 Zielsetzung und Konzept .....</b>	<b>24</b>
<b>4 Experimenteller Teil .....</b>	<b>30</b>
<b>4.1 Chemikalien und Material.....</b>	<b>30</b>
4.1.1 Nomenklatur und Komposition der Hydrogele .....	30
4.1.1.1 Kompositionen klassischer Hydrogele .....	30
4.1.1.2 Kompositionen klassischer Hydrogele mit weiterem Comonomer ....	31
4.1.1.3 Kompositionen Kronenether-funktionalisierter Hydrogele.....	32
4.1.1.4 Kompositionen Kronenether-funktionalisierter geprägter Hydrogele	33
<b>4.2 Synthese von Hydrogelen .....</b>	<b>34</b>
4.2.1 Synthese von Hydrogelen via Redoxinitiation .....	34
4.2.1.1 Vorausgehende Löslichkeitsexperimente .....	34

---

4.2.1.2 Redoxinitiierte Synthese von Hydrogelen .....	34
4.2.1.3 Redox-initiierte Synthese von Hydrogelen in Titanzylindern .....	36
4.2.2 Synthese von Hydrogelen via Photoinitiation .....	37
4.2.2.1 Wahl des geeigneten Photoinitiators .....	37
4.2.2.2 Photo-initiierte Synthese von Hydrogelen .....	37
4.2.3 Trocknung und weitere Verarbeitung von Hydrogelen .....	38
4.2.3.1 Trocknung von Hydrogelen .....	38
4.2.3.2 Weiterverarbeitung zu Hydrogelgranulat .....	38
4.2.4 Sterilisation von Hydrogelen .....	39
4.2.4.1 Dampfsterilisation .....	40
4.2.4.2 Sterilisation mittels Ethylenoxid .....	40
4.2.4.3 Beständigkeitstest in Formaldehyd .....	41
<b>4.3 Charakterisierung der Hydrogele .....</b>	<b>42</b>
4.3.1 Umsatzbestimmung der Synthese .....	42
4.3.2 Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC) .....	43
4.3.3 Oszillationsrheologie .....	48
4.3.4 Quellungsmessung .....	53
4.3.4.1 LCST-Bestimmung mittels Quellungsmessung .....	54
4.3.4.2 Bestimmung der Ionenresponsivität mittels Quellungsmessung .....	54
4.3.4.3 Reversibilität der Hydrogelquellung .....	55
4.3.5 Quelldruckmessungen .....	55
4.3.5.1 Orientierende Quelldruckmessungen .....	55
4.3.5.2 Quelldruckmessungen am Hydrogel-Testplatz .....	56
<b>5 Ergebnisse und Diskussion .....</b>	<b>60</b>
<b>5.1 Synthese .....</b>	<b>60</b>
5.1.1 Hydrogelsynthese via Redoxinitiation .....	60
5.1.1.1 Löslichkeit des Kronenethers .....	60
5.1.1.2 Synthese klassischer Hydrogele .....	61
5.1.1.3 Synthese klassischer Hydrogele mit Comonomer .....	64
5.1.1.4 Synthese Kronenether-funktionalisierter Hydrogele .....	65
5.1.1.5 Synthese Kronenether-funktionalisierter Hydrogele mit Prägung .....	66
5.1.1.6 Synthese in Titanzylindern .....	67
5.1.2 Synthese von Hydrogelen via Photoinitiation .....	68
5.1.2.1 Wahl des geeigneten Photoinitiators .....	69

---

5.1.2.2 Synthese klassischer Hydrogele und Wahl der Temperatur .....	74
5.1.2.3 Synthese Kronenether-funktionalisierter Hydrogele .....	75
<b>5.2 Quellverhalten .....</b>	<b>78</b>
5.2.1 Quellen klassischer Hydrogele .....	78
5.2.1.1 Temperaturabhängigkeit der Quellung klassischer Hydrogele .....	81
5.2.1.2 Ionenabhängigkeit der Quellung klassischer Hydrogele .....	83
5.2.2 Quellen Kronenether-funktionalisierter Hydrogele .....	85
5.2.2.1 Temperaturabhängigkeit der Quellung .....	85
5.2.2.2 Quellverhalten von v18CE-Hydrogelen .....	87
5.2.2.3 Quellverhalten von a18CE-Hydrogelen .....	88
5.2.2.4 Quellverhalten von a15CE-Hydrogelen .....	96
5.2.2.5 Quellen geprägter a15CE-Hydrogele .....	100
5.2.3 Quellen in Abhängigkeit von Querempfindlichkeiten .....	107
5.2.4 Einfluss der Sterilisation auf die Quellungseigenschaften .....	116
5.2.5 Einfluss von Lösungsmitteln auf die Quellung .....	118
5.2.6 Quellverhalten photo-initiierter Hydrogele .....	121
<b>5.3 Copolymerisation .....</b>	<b>123</b>
5.3.1 Verschiebung der LCST .....	124
5.3.1.1 Korrelation zwischen Comonomeranteil und LCST .....	124
5.3.1.2 Justierung der LCST auf 37°C und 39°C .....	127
5.3.2 Quellverhalten AAm- und SPP-Copolymere .....	129
5.3.2.1 Copolymerisation mit AAm .....	129
5.3.2.2 Prägen von AAm-Copolymeren .....	135
5.3.2.3 Copolymerisation mit SPP .....	142
5.3.2.4 Prägen von SPP-Copolymeren .....	147
<b>5.4 Quelldruck .....</b>	<b>155</b>
5.4.1 Orientierende Quelldruckmessung .....	155
5.4.2 Quelldruckmessung am Hydrogel-Testplatz .....	159
5.4.2.1 Quelldruckmessung mit a18CE-Hydrogelen .....	159
5.4.2.2 Quelldruckmessung mit a15CE-Hydrogelen .....	163
5.4.2.3 Quellgrad-Quelldruck-Korrelation .....	174
<b>6 Schlussfolgerung und Ausblick .....</b>	<b>176</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>181</b>
<b>8 Anhang .....</b>	<b>188</b>

---

<b>8.1</b>	<b>Ergänzungen zu Quelldruckmessungen.....</b>	<b>188</b>
8.1.1	Einfahrprozess.....	188
8.1.2	Ergänzungen zur Quelldruckmessung mit $\alpha$ 18CE-Hydrogelen.....	190
8.1.3	Ergänzungen zur Quelldruckmessung mit $\alpha$ 15CE-Hydrogelen.....	192
<b>8.2</b>	<b>Abbildungen zu Quelldruckmessungen .....</b>	<b>193</b>
<b>8.3</b>	<b>Zusammensetzung RPMI-1640 .....</b>	<b>200</b>
<b>8.4</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>201</b>
<b>8.5</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>205</b>
<b>8.6</b>	<b>Liste der verwendeten Chemikalien .....</b>	<b>206</b>
<b>8.7</b>	<b>Erklärung.....</b>	<b>208</b>
<b>8.8</b>	<b>Publikationsliste .....</b>	<b>209</b>
<b>8.9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>210</b>
<b>8.10</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>211</b>

## Zusammenfassung

Kalium stellt im humanen Körper einen essentiellen Blut- und Zellelektrolyt dar. Aufgrund dessen spielt Kalium insbesondere für die Muskel- und Nerventätigkeit eine entscheidende Rolle. Vor allem bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Nieren- oder Herzinsuffizienz ist die medizinische Registrierung der Blutkaliumkonzentration zwingend erforderlich. Um eine optimale Kontrolle zu gewährleisten, wird mit dem Projekt „Dialmplant“ die Entwicklung eines *in vivo* Sensors zur kontinuierlichen Erfassung der Blutkaliumkonzentration angestrebt.

Das Ziel dieser vorliegenden Dissertation war die Entwicklung eines kaliumselektiven und –sensitiven Hydrogels, welches als Herzstück des *in vivo* Sensors entsprechend einem Rezeptor/Transducer-Prinzip die Änderung der Blutkaliumkonzentration erfasst und das molekulare Signal in ein physikalisches Signal umwandelt.

Basierend auf den vorangegangenen Arbeiten hinsichtlich Hydrogele erfolgte zunächst die Entwicklung eines Prototyps bzw. die Optimierung der Synthese. Grundlage des Hydrogels war Poly(N-Isopropylacrylamid) (PNIPAAm) mit seinem Phasenübergang bei ca. 32°C, welches mit dem Vernetzer *N,N'*-Methylenbis(acrylsäureamid) (MBAAm) vernetzt wurde. Durch die Variation der Zusammensetzung wurden entsprechende Basishydrogele mit unterschiedlichen Anteilen an PNIPAAm und MBAAm erhalten, welche verschiedene mechanische Stabilitäten und Quellungsvermögen aufwiesen. Die Stabilität stieg dabei mit steigendem Anteil an Vernetzer MBAAm, während umgekehrt das Quellungsvermögen verringert wurde. Mit M10DC05 (10 w% PNIPAAm, 5 w% MBAAm) wurde eine Zusammensetzung gefunden, welche eine ausreichende Stabilität hinsichtlich mechanischer Handhabung mit gleichzeitig möglichst hohem Quellgrad besaß. Da zu Beginn dieser Arbeit nicht eindeutig klar war, wie das Hydrogel später in die Sensorkammer eingebracht würde, erfolgte die Synthese zunächst sowohl photochemisch als auch redoxchemisch initiiert. Die verwendeten Reaktionsbedingungen waren in beiden Fällen anfangs jene der vorangegangenen Arbeiten. Als kaliumselektive Komponente wurden Kronenether eingesetzt, wobei zu Beginn lediglich 4-Vinylbenzo-18-Krone-6 (v18CE6) zur Verfügung stand, welcher auch in der Literatur und vorangegangenen Arbeiten verwendet wurde. Der Anteil lag bezogen auf PNIPAAm bei 10%. Da zur Lösung dieser Substanz ein THF/Wasser-Gemisch notwendig war, mussten die Reaktionsbedingungen angepasst werden. Mit einer Reaktionstemperatur von 8°C und Schutzatmosphäre wurden geeignete



Synthesebedingungen gefunden, jedoch konnten lediglich Umsätze von ca. 80% erreicht werden. Homogenere Hydrogele mit einem Umsatz >95% wurden mit 4-Acrylamidobenzo-18-Krone-6 (a18CE6) und 4-Acrylamidobenzo-15-Krone-5 (a15CE5) erzielt, welche in Wasser löslich waren.

Aufgrund der Größe der Kronenethereinheit wurden mit diesen beiden Substanzen unterschiedliche Komplexierungsansätze verfolgt, wobei eine 1:1-Komplexierung von Kalium bzw. eine 2:1-Komplexierung stattfanden. Ersteres führte zu einer kaliuminduzierten Erhöhung des Hydrogelvolumens, während letzteres zu einer Reduktion des Hydrogelvolumens führte. Hinsichtlich der 1:1-Komplexierung konnten eindeutige kaliuminduzierte Volumenänderung beobachtet werden, jedoch war die relative Quellgradänderung sehr niedrig und für die Anwendung im physiologisch relevanten Konzentrationsbereich nicht ausreichend. Ein 6-fach erhöhtes Signal wurde stattdessen bei der Komplexierung mit Bariumionen beobachtet. Hinsichtlich der physiologisch relevanten Konzentration ergab die Untersuchung der 2:1-Komplexierung wesentlich nützlichere Quelldaten. Ein großes Problem war insbesondere die natriuminduzierte Quellung, welche wegen der hohen physiologischen Konzentration von Natrium das Kaliumsignal überlagern würde. Aufgrund des Komplexierungsmechanismus war die Prägung des entsprechenden Hydrogels mit 20 mM Kaliumnitratlösung während der Synthese möglich. Diese Prägung führte zu einer signifikanten Optimierung der Quelleigenschaften, wobei größere relative Quellgradänderungen erzielt und insbesondere die Selektivität erhöht wurden. Zudem konnte der Einfluss der hohen Natriumionenkonzentration und weiterer Querempfindlichkeiten teilweise kompensiert werden.

Für die Durchführung geplanter Tierversuche der Projektpartner musste die Phasenübergangstemperatur (LCST) des Hydrogels von ca. 32°C zu 39°C hinsichtlich der Körpertemperatur von Schweinen verschoben werden. Für die spätere Anwendung im humanen Metabolismus wäre eine LCST von ca. 37°C notwendig. Zu diesem Zweck erfolgte die Modifizierung durch Copolymerisation mit Acrylamid (AAM) und den zwitterionischen Komponenten *N*-(3-Sulfopropyl)-*N*-(methacryloxyethyl)-*N,N*-dimethylammoniumbetain (SPE) und *N,N*-Dimethyl-*N*-(2-methacrylamidopropyl)-*N*-(3-sulfopropyl)ammoniumbetain (SPP). Der jeweils geeignete Anteil an Comonomer musste empirisch ermittelt werden, wobei zu berücksichtigen war, dass der Beitrag an Hydrophilie dieser Comonomere bei einer zu hohen Gesamthydrophilie den Verlust der LCST des Hydrogels zur Folge hätte.

Im Falle des AAm konnte die Verschiebung der LCST mit der Substitution von 8 w% bzw. 11 w% NIPAAm erreicht werden. Eine weitere Erhöhung führte zum Verlust der LCST. In beiden Fällen konnte so der Einfluss der physiologisch relevanten Querempfindlichkeiten im Vergleich zu Hydrogelen ohne Comonomer stark reduziert werden, sodass kalium-sensitive Messungen unter den gegebenen Bedingungen und unabhängig vom Anion auch im physiologisch relevanten Konzentrationsbereich durchführbar sind. Eine Optimierung der Signalstärke und Kaliumselektivität sowie eine weitere Reduzierung der Effekte von Querempfindlichkeiten wurden durch die Prägung des Hydrogels mit Kaliumnitrat erreicht. Mit SPP wurden die entsprechenden LCST-Verschiebungen mit der Substitution von 9 w% bzw. 12 w% erreicht. Auch mit SPP lässt sich der Einfluss der physiologisch relevanten Querempfindlichkeiten stark reduzieren. Insbesondere der Aussalzeffekt in Folge hoher Salzkonzentration wurde aufgrund seines anti-Polyelektrolyt-Effekts deutlich verringert. Auch bei diesem Material wurden eine weitere Optimierung der Kaliumselektivität und Reduzierung der Querempfindlichkeiten durch eine Prägung erzielt. SPE stellte sich hingegen als ungeeignet heraus, da zur angestrebten LCST-Verschiebung so hohe Anteile nötig waren, dass es zum Verlust der LCST aufgrund der zu hohen Gesamthydrophilie des Hydrogelsystems kam.

Im letzten Teil dieser Arbeit erfolgte mittels des im Konsortium konzeptionierten und konstruierten Hydrogeltestplatzes die Übertragung der Quellungseigenschaften in ein Quelldrucksignal. Das Hydrogel wurde in granulierter Form in das limitierte Volumen eingebracht und reagierte schnell auf gegebene Temperaturänderungen, wobei der Quelldruck einer dem freien Quellsystem sehr ähnlichen Temperaturabhängigkeit unterlag. Ein Gleichgewichtsquelldruck wurde innerhalb weniger Stunden erreicht. Für das Hydrogel M10DC05CE10 mit a18CE6 wurde bei 25°C und in Abhängigkeit des Polymervolumenanteils (PVA) ein Quelldruck von 5-6 bar erreicht. Während keine Quelldruckänderung dieses Hydrogels auf Kaliumionen zu beobachten war, kam es zu einer sehr starken Reaktion auf eine 20 mM Bariumionenlösung, wobei eine Quelldruckerhöhung um 1 bar erreicht wurde. Das geprägte Hydrogel mit a15CE5 zeigte eine reproduzierbare und reversible Konzentrationsabhängigkeit des Quelldrucks im medizinisch relevanten Konzentrationsbereich an Kaliumionen. Für 5 mM Kaliumnitrat wurde eine negative Quelldruckänderung von 0,2 bar gemessen, bei Kaliumchlorid war der Messwert mit 0,07 bar etwas geringer. Die wasserbezogenen relativen Quelldruckänderungen betrugen -5% (5 mM KNO<sub>3</sub>) bzw.

-3% (5 mM KCl). Deutlich geringer war die Reaktion auf 20 mM Natriumionen wobei die relativen Quelldruckänderungen bei -2% bzw. -1% lagen. Während der Quelldruckmessungen traten die Phänomene des Gelblockings und der Hysterese insbesondere bei einem hohen Polymervolumenanteil (PVA) >0,55 auf.

Insgesamt wurde ein kalium-sensitives Hydrogel erfolgreich entwickelt, welches die Anforderungen der angestrebten Anwendung in einem diagnostischen Implantat erfüllt.

## Abstract

Potassium is an essential blood and cell electrolyte in the human body. Because of this, potassium plays a decisive role, especially for muscle and nerve activity. Especially in the treatment of patients with chronic renal or cardiac insufficiency the medical registration of the blood potassium concentration is mandatory. In order to ensure optimal control, the project "Dialmplant" is aimed at the development of an in vivo sensor for the continuous detection of the blood potassium concentration.

The aim of this dissertation was the development of a potassium-selective and sensitive hydrogel, which is the heart piece of the in vivo sensor according to a receptor/transducer principle, and detects the change in blood potassium concentration and converts the molecular signal into a physical signal.

Based on the previous work on hydrogels, the development of a prototype and the optimization of the synthesis took place. The basis of the hydrogel was poly (N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) with its phase transition at about 32 °C, which was cross-linked with the crosslinker N,N'-methylene bis (acrylamide) (MBAAm). By varying the composition, corresponding base hydrogels with different amounts of PNIPAAm and MBAAm were obtained which had different mechanical stabilities and swelling properties. The stability increased with an increasing amount of crosslinker MBAAm, whereas the swelling capacity was reduced. A composition was found with M10DC05 (10 w% PNIPAAm, 5 w% MBAAm), which had sufficient stability with regard to mechanical handling with a swelling degree as high as possible. Since at the beginning of this work it was not clearly defined how the hydrogel would later be introduced into the sensor chamber, the synthesis was done both photo initiated and redox initiated. The reaction conditions used in both cases were initially those of the previous work. As the potassium-selective component, crown ethers were used, initially only 4-vinylbenzo-18-crown-6 (v18CE6) was available, which was also used in the literature and previous work. The used amount was 10% based on the amount of PNIPAAm. Since a THF/water mixture was required to dissolve this substance, the reaction conditions had to be improved. With a reaction temperature of 8 °C and under a protective atmosphere, suitable synthesis conditions were found, but only conversions of about 80% could be achieved. More homogeneous hydrogels with a conversion >95% were obtained with 4-acrylamidobenzo-18-crown-6 (a18CE6) and 4-acrylamidobenzo-15-crown-5 (a15CE5) which were soluble in water.

Due to the size of the crown ether unit, different complexing approaches were followed with these two substances, whereby a 1:1 complexation of potassium or a 2:1 complexation took place. The former led to a potassium-induced increase in the hydrogel volume, whereas the latter resulted in a reduction in the hydrogel volume. With respect to the 1:1 complexation, clear potassium-induced volume changes could be observed, but the relative change in swelling rate was very low and was not sufficient for application in the physiologically relevant concentration range. A 6-times larger signal was observed for the complexation with barium ions instead. Regarding the physiologically relevant concentration, the investigation of the 2:1 complexation revealed much more useful swelling data. A major problem was, in particular, the sodium-induced swelling, which would overlay the potassium signal because of the high physiological concentration of sodium. Due to the complexing mechanism, the imprinting of the hydrogel with 20 mM potassium nitrate solution was possible during the synthesis. This imprinting caused a significant optimization of the swelling properties, whereby relatively high degrees of swelling were achieved and in particular the selectivity was increased. In addition, the influence of the high sodium ion concentration and further cross sensitivities could be partially compensated.

The phase transition temperature (LCST) of the hydrogel had to be shifted from 32 °C to 39 °C with regard to the body temperature of pigs for the execution of planned animal experiments. For later use in human metabolism, an LCST of about 37 °C is required. For this purpose the modification was carried out through copolymerization with acrylamide (AAm) and the zwitterionic components N-(3-sulfopropyl)-N-(methacryloxyethyl)-N,N-dimethylammonium betaine (SPE) and N,N-Methacrylamidopropyl-N-(3-sulfopropyl) ammonium betaine (SPP). The appropriate amount of comonomer had to be determined empirically, taking into account that the contribution of hydrophilicity of these comonomers to an excessively high total hydrophilicity would result in the loss of the LCST of the hydrogel. In the case of AAm, the shift of the LCST could be achieved with the substitution of 8 w% or 11 w% NIPAAm. A further increase led to the loss of the LCST. In both cases, the influence of the physiologically relevant cross sensitivities compared to hydrogels without a comonomer could be greatly reduced so that potassium-sensitive measurements can be carried out under the given conditions in the physiologically relevant concentration range. Optimizations of the signal strength and potassium selectivity as well as a further reduction of the effects of cross sensitivities were achieved by the imprinting

of the hydrogel with potassium nitrate. With SPP, the corresponding LCST shifts were achieved with the substitution of 9 w% and 12 w%. The influence of the physiologically relevant cross sensitivities can also be greatly reduced with SPP. In particular, the salting-out effect due to high salt concentration was markedly reduced due to its anti-polyelectrolyte effect. Further optimizations of the potassium selectivity and reduction of cross sensitivities by imprinting were also achieved with this material. SPE, on the other hand, turned out to be unsuitable, since the LCST shift required such high amounts that loss of the LCST occurred due to the total hydrophilicity of the hydrogel system.

In the last part of this thesis the transfer of the swelling properties into a swelling pressure signal was carried out with the hydrogel test setup designed and constructed in the consortium. The hydrogel was filled into the limited volume in granulated form and reacted quickly to given temperature changes, whereas the swelling pressure showed temperature dependence very similar to the free swelling. An equilibrium swelling pressure was achieved within a few hours. A swelling pressure of 5-6 bar was achieved for the hydrogel M10DC05CE10 with a18CE6 at 25 °C and as a function of the polymer volume fraction (PVA). While no change in the swelling pressure of this hydrogel on potassium ions was observed, a very strong reaction to a 20 mM barium ion solution was achieved, with a pressure increase of 1 bar. The imprinted hydrogel with a15CE5 showed a reproducible and reversible concentration dependence of the swelling pressure in the medically relevant concentration range of potassium ions. A negative swelling pressure change of 0.2 bar was measured for 5 mM potassium nitrate, while the measured value was somewhat lower with potassium chloride at 0.07 bar. The water-related relative swelling pressure changes were -5% (5 mM KNO<sub>3</sub>) and -3% (5 mM KCl). Significantly lower was the reaction to 20 mM sodium ions, whereas the related relative swelling pressure changes were -2% and -1%. During the swelling pressure measurements, the phenomena of gel blocking and hysteresis occurred particularly at a high polymer volume fraction (PVA) > 0.55.

Overall, a potassium-sensitive hydrogel has been successfully developed which meets the requirements of the intended application in a diagnostic implant.

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
a15CE5	4-Acrylamidobenzo-15-Krone-5
a18CE6	4-Acrylamidobenzo-18-Krone-6
AAc	Acrylsäure
AAm	Acrylamid
AMPS	2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure
APS	Ammoniumpersulfat
bzw.	Beziehungsweise
CE	Kronenether
co	copolymerisiert
CP	<i>cone plate</i>
DC	Vernetzungsgrad (degree of crosslinking)
DMAAPS	<i>N,N</i> -Dimethyl(acrylamidopropyl)ammoniumpropansulfonat
DSC	<i>differential scanning calorimetry</i>
engl.	englisch
F	Funktionalität
ggf.	gegebenenfalls
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IMP	geprägt ( <i>imprinted</i> )
K	Kalium, Konstante oder Kelvin
LCST	Lower critical solution temperature
Lsm	Lösemittel
M	Monomer
M'	Funktionalmonomer
MAA	Methylacrylsäure
MBAAm	<i>N,N'</i> -Methylen-bis(acrylsäureamid)
min	Minute
Mio.	Million
NDIR	Nicht-disperser Infrarotdetektor
NIPAAm	N-Isopropylacrylamid
NMP	ungeprägt ( <i>non-imprinted</i> )

---

OGME	Octa-ethylenglykol-mono-octadecyl-ether
p.a.	<i>pro analysi</i>
PEG	Polyethylenglykol
PNIPAAm	Poly(N-Isopropylacrylamid)
PVA	Polymervolumenanteil
PVC	Polyvinylchlorid
QG	Quellungsgrad
REM	Rasterelektronenmikroskopie
rpm	<i>rounds per minute</i>
SEM	<i>Scanning electron microscopy</i>
SPE	<i>N</i> -(3-Sulfopropyl)- <i>N</i> -(methacryloxyethyl)- <i>N,N</i> -dimethylammoniumbetain
SPP	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N</i> -(2-methacrylamidopropyl)- <i>N</i> -(3-sulfopropyl)ammoniumbetain
TC	<i>total carbon</i>
TEG	Triethylenglykol
TEMED	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
THF	Tetrahydrofuran
TIC	<i>total inorganic carbon</i>
TIPS	Temperaturinduzierte Phasenseparation
TOC	<i>total organic carbon</i>
UMSICHT	Umwelt, Sicherheits- und Energietechnik
UV	Ultraviolett
v18CE6	4-Vinylbenzo-18-Krone-6
VIS	Visuell
z.B.	zum Beispiel



## Symbolverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
%	Prozent
$\lambda$	Wellenlänge
$\omega$	Kreisfrequenz
$\mu\text{L}$	Mikroliter
$\phi_p$	Polymervolumenanteil
$\rho_p$	Polymerrohddichte
$\Delta G$	Freie Enthalpie
$\Delta H$	Beitrag zur Bindungsenthalpie
$\Delta Q$	Relative Quellgradänderung
$\Delta S$	Beitrag zur Entropie
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
$\mu\text{m}$	Mikrometer
$\mu\text{S}$	Mikrosiemens
cm	Zentimeter
$C_{\text{TC}}$	TC-Konzentration
$C_{\text{TIC}}$	TIC-Konzentration
$C_{\text{TOC}}$	TOC-Konzentration
d	Durchmesser
g	Gramm
$G'$	Speichermodul
$G''$	Verlustmodul
h	Stunde
$I_c$	Kritische Ionenstärke
L	Liter
m	Meter oder Masse
mbar	Millibar
$m_C$	Masse an eingesetztem Kohlenstoff
mg	Milligramm
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mM	Millimolar

---

mmol	Millimol
$M_{\text{Monomer}}$	Molare Masse des Monomers
$m_p$	Trockenmasse des Polymers
MPa	Megapascal
$m_q$	Masse des gequollenen Hydrogels
$m_{\text{TOC}}$	Mittels TOC ermittelte Masse an Kohlenstoff
$m_{\text{tr}}$	Trockenmasse des Hydrogels
$M_{\text{Vernetzer}}$	Molare Masse des Vernetzers
mW	Milliwatt
MΩ	Megaohm
$N_A$	Avogadro-Konstante
nm	Nanometer
$n_{\text{Monomer}}$	Stoffmenge des Monomers
$n_{\text{Vernetzer}}$	Stoffmenge des Vernetzers
$\dot{Q}$	Wärmestrom
$Q_m$	Gleichgewichtsquellgrad
R	Allgemeine Gaskonstante
rad	Radiant
s	Sekunde
T	Temperatur
t	Zeit
$T_P$	Temperaturmaximum
$T_{\text{tr}}$	Phasenumwandlungstemperatur
U	Spannung
V	Volumen
$V_{\text{Gel}}$	Volumen des Gels bei Gleichgewichtsquellung
$V_{\text{Kammer}}$	Volumen der Quellkammer
w%	Massenanteil in %
$\beta$	Heizrate
$\gamma$	Deformation
$\delta$	Phasenverschiebungswinkel
$\tau$	Schubspannung
$\omega$	Winkelfrequenz

---

# 1 Einleitung

Kalium ist für den menschlichen Körper ein essenzieller Mineralstoff und ist mit seiner Funktion als bedeutendstes intrazelluläres Kation an den physiologischen Prozessen jeder Zelle mit einer intrazellulären Kaliumkonzentration von ca. 150 mM beteiligt, was 98% des im Körper befindlichen Kaliums entspricht. Die extrazelluläre Kaliumkonzentration im menschlichen Blutkreislauf liegt in einem Konzentrationsbereich von ca. 3,5-5,3 mM.<sup>[1]</sup> Für den Metabolismus der Muskel- und Nervenzellen ist Kalium als Blut- und Zellelektrolyt daher von entscheidender Bedeutung. Der Kaliumspiegel im Blut hat einen wichtigen Einfluss auf den Blutdruck und sorgt dafür, dass dessen Normalwert aufrechterhalten bleibt, wobei gleichermaßen auch der Herzschlag reguliert wird.<sup>[1,2]</sup> Des Weiteren beeinflusst der Kaliumspiegel die Anregung und Reizleitung der Nervenzellen und ist für die Reiz- und Informationsweiterleitung im Körper sehr bedeutend.<sup>[1,3]</sup> Eine entscheidende Stellung nimmt Kalium zusätzlich auch bei der Regulierung des Säure-Base- und des Wasserhaushalts ein.<sup>[4]</sup> Insbesondere beim Auftreten verschiedener Herz- und Nierenerkrankungen kommt es zu einer dauerhaften Abweichung der Kaliumkonzentration vom Normalbereich, wobei eine dauerhafte Unterschreitung (Hypokaliämie) sowie eine dauerhafte Überschreitung (Hyperkaliämie) der Kaliumkonzentration möglich ist.<sup>[1]</sup>

In den Industrienationen stellt insbesondere die chronische Herzinsuffizienz eine der am häufigsten auftretenden Herzkrankheiten dar. In Deutschland leiden ca. 1 Mio. Menschen an einer chronischen Herzinsuffizienz, welche somit zu den häufigsten Gründen für das Aufsuchen einer allgemeinmedizinischen Praxis und zum häufigsten Grund für einen stationären Krankenhausaufenthalt zählt.<sup>[5,6]</sup> Seit einigen Jahren handelt es sich bei der chronischen Herzinsuffizienz mit steigender Tendenz um die dritthäufigste krankheitsbedingte Todesursache nach der ICD-10. Laut dem statistischen Bundesamt kam es im Jahr 2015 bedingt durch eine chronische Herzinsuffizienz zu mehr als 47000 Sterbefällen, während die Zahl im Jahr 2011 bei mehr als 45000 Sterbefällen lag. Bezogen auf sämtliche Todesfälle im Jahr 2015 liegt der Anteil der chronischen Herzinsuffizienz bei 5,1%.<sup>[7]</sup> An chronischer Herzinsuffizienz erkrankte Menschen haben infolgedessen häufig eine therapieinduzierte Hypokaliämie, wobei die Einnahme eines Diuretikums die Ausschwemmung von Wasser über die Nieren aus dem Organismus bewirkt. Neben

Lähmungserscheinungen an der Muskulatur der Gliedmaßen kann eine Hypokaliämie noch weitere Auswirkungen haben, wobei es u.a. im schlimmsten Fall zum Kammerflimmern des Herzens kommt, was den Herzstillstand und Tod hervorrufen kann.<sup>[8,9]</sup> Bei 30% der Patienten chronischer Herzinsuffizienz kommt es seit einigen Jahren bedingt durch den therapeutischen Einsatz einiger bestimmter Rezeptorblocker zur Hyperkaliämie, wobei das Kalium nicht abgeführt werden kann und somit ein Überschuss entsteht.<sup>[9,10]</sup> Im weiteren Verlauf der Hyperkaliämie ist das Auftreten von Herzrhythmusstörungen typisch, wobei es oftmals zum Herz-Kreislauf-Stillstand kommt.<sup>[11]</sup> Auch bei einer chronischen Niereninsuffizienz tritt bei ungenügender Ausscheidung von Kalium eine Hyperkaliämie auf. Weltweit sind mehrere Mio. Menschen von der Dialyse abhängig oder besitzen eine Spenderniere, wobei auch hier die Tendenz deutlich steigt.<sup>[12]</sup>

Aufgrund der Tatsache, dass Herz- und Nierenerkrankungen den Kaliumspiegel des Blutes sehr stark beeinflussen, findet insbesondere am Anfang einer Herz- bzw. Niereninsuffizienztherapie die ständige Beobachtung der Blutkaliumkonzentration des Patienten statt. Zu diesem Zweck sind die tägliche Entnahme einer Blutprobe und der anschließenden Analyse zwingend erforderlich, was eine enorme Belastung des Patienten durch tägliche Arztbesuche und Blutentnahmen, sowie hohe Kosten für das Gesundheitssystem verursacht.

Mit der Motivation die Lebensqualität von Herz- und Niereninsuffizienzpatienten zu verbessern und das deutsche Gesundheitssystem finanziell zu entlasten, wurde das dieser Arbeit übergeordnete Projekt „Dialmplant“ gestartet, welches die Entwicklung eines implantierbaren Sensors zur autonomen *in vivo* Erfassung der Kaliumionenkonzentration im Blut entsprechender Patienten anstrebt.

Um die Funktion eines solchen Sensors zu gewährleisten ist die Entwicklung einer Komponente erforderlich, die auf geringe Änderungen der Blutkaliumkonzentration reagiert und diese Information in Form eines physikalischen Signals überträgt. Parallel sollte diese Komponente möglichst nicht auf weitere Blutbestandteile, insbesondere die hohe Blutnatriumionenkonzentration, reagieren, um ein störungsfreies Arbeiten zu ermöglichen. Die Basis dieser vorliegenden Dissertation ist daher die Entwicklung eines kaliumsensitiven und –selektiven Polymerhydrogels, welches die Änderung der Blutkaliumkonzentration in Form einer Quelldruckänderung kontinuierlich ausgibt.

## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Hydrogele

#### 2.1.1 Konventionelle Polymerhydrogele

Bei einem polymeren Hydrogel handelt es sich prinzipiell um ein makromolekulares dreidimensionales Netzwerk, welches sich aus miteinander vernetzten linearen Polymerketten zusammensetzt.<sup>[13]</sup> Diese können sowohl chemisch als auch physikalisch miteinander verknüpft sein. Die chemische Verknüpfung beruht auf irreversiblen kovalenten Vernetzungen, hingegen handelt es sich im physikalisch verknüpften Gel um z.B. ionische Interaktionen, Wasserstoffbrückenbindungen, hydrophobe Interaktionen, Van-der-Waals-Wechselwirkungen oder physikalische Verschlaufungen, wobei diese Interaktionen meist reversibel sind. Aufgrund dieser Verknüpfungen sind polymere Hydrogele unlöslich, besitzen jedoch durch ihre hydrophilen funktionellen Gruppen die Fähigkeit als osmotisches System große Mengen eines geeigneten Lösungsmittels wie beispielsweise Wasser in ihre Netzwerkstruktur aufzunehmen. Dieser Vorgang wird als Quellung bezeichnet und ist durch elastische Rückstellkräfte des Polymernetzwerks limitiert.<sup>[14-16]</sup> Die drei Formen in denen das Wasser dabei vorliegen kann sind zum einen als freies Wasser, zum zweiten osmotisch gebunden und zum dritten chemisch gebunden.<sup>[17,18]</sup> Das Ausmaß dieser Quellung wird über den sogenannten Quellgrad angegeben. Dieser beschreibt die Menge an z.B. Wasser, die von einer bestimmten Menge des Hydrogels bis zum Erreichen des Quellungsgleichgewichts aufgenommen werden kann, und ermöglicht so dessen Quantifizierung. Der massebezogene Gleichgewichtsquellgrad ( $Q_m$ ) lässt sich mit Gleichung (1) aus der Masse des gequollenen Hydrogels ( $m_q$ ) und der Trockenmasse des Polymers ( $m_{tr}$ ) berechnen.<sup>[19,20]</sup>

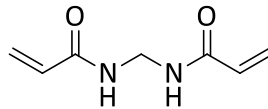
$$Q_m = \frac{m_q - m_{tr}}{m_{tr}} \quad (1)$$

Mit  $Q_m$ : massebezogener Gleichgewichtsquellgrad [-]

$m_q$ : Masse des gequollenen Hydrogels [g]

$m_{tr}$ : Trockenmasse des Polymers [g]

In einem kovalent verknüpften Gel ist neben dem Polymer auch ein Vernetzer (engl. *Crosslinker*) nötig, um die Netzwerkstruktur aufzubauen. Dies geschieht indem der Vernetzer die funktionellen Gruppen mehrerer Polymerketten miteinander verknüpft. Da konventionelle Monomere eine Funktionalität ( $F$ ) = 2 aufweisen, können generell nur solche Monomere als Vernetzer verwendet werden, welche eine Funktionalität von  $\geq 3$  besitzen. Häufig wird der Vernetzer *N,N'*-Methylen-bis(acrylsäureamid) (MBAAm) mit  $F = 4$  verwendet, dessen chemische Strukturformel in nachfolgender Abbildung 2.1 dargestellt ist. Mittels MBAAm lassen sich zwei Polymerketten miteinander verknüpfen, wobei überwiegend eine statistische Netzwerkstruktur erhalten wird.<sup>[19,20]</sup>

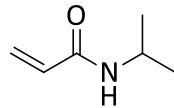


**Abbildung 2.1: Chemische Strukturformel von MBAAm**

Neben homogenen Hydrogelen gibt es je nach Synthese und Zusammensetzung auch heterogene Hydrogele, dessen Polymerstruktur Poren aufweist. In diesen Poren kann beispielsweise Wasser eingeschlossen werden.

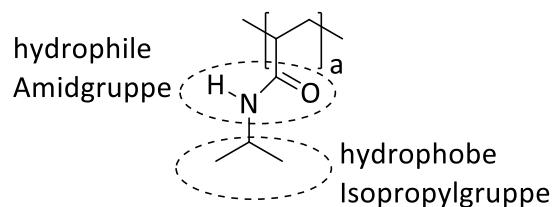
### 2.1.2 Stimuli-responsive Polymerhydrogele

Neben konventionellen Hydrogelen gibt es auch eine Vielzahl stimuli-responsiver Hydrogele, sogenannter „intelligenter“ Hydrogele. Diese reagieren, meist reversibel, auf einen externen Stimulus, welcher eine abrupte und starke Änderung ihrer Netzwerkstruktur hervorruft. Externe Stimuli können in Abhängigkeit der Hydrogelzusammensetzung bereits geringe Veränderungen der Temperatur<sup>[14,16,21,22]</sup>, des pH-Wertes<sup>[22-24]</sup>, des äußeren Drucks<sup>[24]</sup>, der Lichtintensität<sup>[24,25]</sup>, eines elektrischen Feldes<sup>[24,26]</sup>, der Ionenstärke<sup>[23]</sup> oder die Anwesenheit bestimmter Ionen<sup>[21,24,27-31]</sup> bzw. bestimmter Antigene<sup>[24,32]</sup> sein. Eine Veränderung der Polymernetzwerkstruktur folglich eines wirkenden externen Stimulus kann zu einer signifikanten Veränderung essentieller Materialeigenschaften führen. So kann u.a. das Quellverhalten, insbesondere das Volumen eines Hydrogels, dessen optischen und mechanischen Eigenschaften oder die Permeabilität deutlich verändert werden.<sup>[14,16,24,33-36]</sup> Aufgrund seiner stark ausgeprägten Temperaturresponsivität ist das Polymer Poly(*N*-Isopropylacrylamid) (PNIPAAm) als Basis für Stimuli-responsive Hydrogele von besonderer Bedeutung.



**Abbildung 2.2: Chemische Strukturformel von NIPAAm**

Dieses Polymer, ist hinsichtlich der Untersuchung stimuli-responsiver Hydrogele Gegenstand der letzten Jahrzehnte und setzt sich aus mehreren Einheiten des Basismonomers *N*-Isopropylacrylamid (NIPAAm) zusammen, dessen chemische Struktur in Abbildung 2.2 schematisch dargestellt ist. PNIPAAm (Abbildung 2.3) besitzt bei ca. 32°C<sup>[15,21]</sup> eine untere kritische Lösungstemperatur (engl. *Lower Critical Solution Temperature*, LCST). Oberhalb dieser LCST kommt es zu einer Abschwächung bzw. Stärkung von hydrophilen bzw. hydrophoben Wechselwirkungen zwischen den vorliegenden hydrophoben Isopropylgruppen, den hydrophilen Amidgruppen und dem polaren Lösungsmittel Wasser. Aufgrund dessen unterliegt das Polymer einer reversiblen temperaturinduzierten Phasenseparation (TIPS) zwischen dem hydratisierten Polymer und dem umgebenden Wasser.<sup>[15,16,21,37-40]</sup>

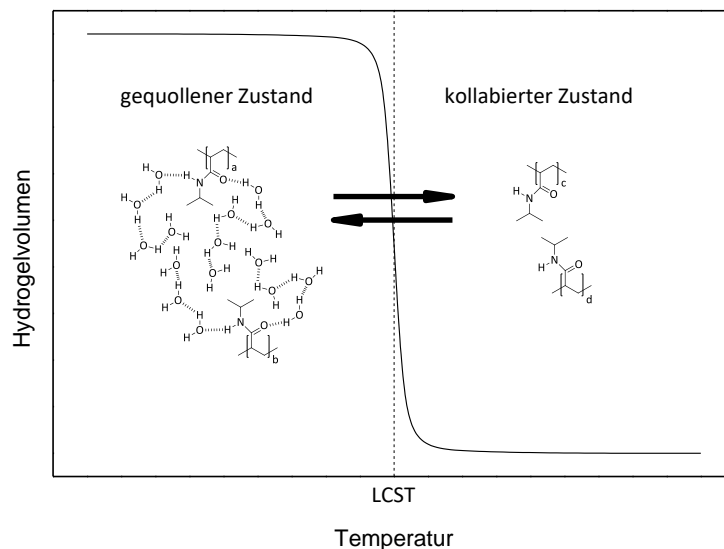


**Abbildung 2.3: Chemische Strukturformel von PNIPAAm**

Unterhalb der LCST bilden sich attraktive Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den hydrophilen Amidgruppen und den Wassermolekülen aus. Parallel führt die Präsenz der Wassermoleküle im Polymernetzwerk zur Ausbildung käfigartiger Strukturen aus Wasserclustern um die Isopropylgruppen herum, sodass dies zu einer Abschirmung der hydrophoben Polymer-Polymer Wechselwirkungen führt. Aus thermodynamischer Sicht überkompensiert die bei der Bildung der Wasserstoffbrückenbindungen gewonnene Bindungsenthalpie ( $\Delta H$ ) den hierdurch verringerten Beitrag der Entropie ( $\Delta S$ ) auf die freie Enthalpie ( $\Delta G$ ), was insgesamt zu einer Stabilisierung des Systems führt. In Folge einer Quellung, wobei Wassermoleküle in das polymere Netzwerk aufgenommen werden, resultiert eine

Aufweitung der Netzwerkstruktur, begleitet von einer Erhöhung des Hydrogelvolumens. Schematisch ist dieser Prozess in Abbildung 2.4 dargestellt.

Dem gegenüber kommt es oberhalb der LCST zum Bruch der attraktiv wirkenden Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Polymer und Lösungsmittel, welche bis zu diesem Punkt für eine Abschirmung der hydrophoben Gruppen und den entsprechenden hydrophoben Polymer-Polymer-Wechselwirkungen sorgen. Die Folge ist eine Schwächung dieser Abschirmung, wodurch die hydrophoben Gruppen über eine höhere Mobilität bzw. Aktivität verfügen, was wiederum zu einer verstärkten Assoziation der Isopropylgruppen und einer Kontraktion des Polymernetzwerks kommt. Der überwiegende Teil des im Hydrogel befindlichen Wassers wird in dessen Folge aus dem Hydrogel entfernt, was zu einem deutlich verringerten Hydrogelvolumen führt (Abbildung 2.4). Dieser Phasenseparationsprozess findet statt, da der Beitrag des Entropie-Terms ( $T\Delta S$ ) zur freien Enthalpie ( $\Delta G$ ) den der Enthalpie ( $\Delta H$ ) übersteigt.<sup>[21,41-43]</sup>



**Abbildung 2.4:** Schematische Darstellung des temperaturinduzierten Phasenübergangs von PNIPAAm

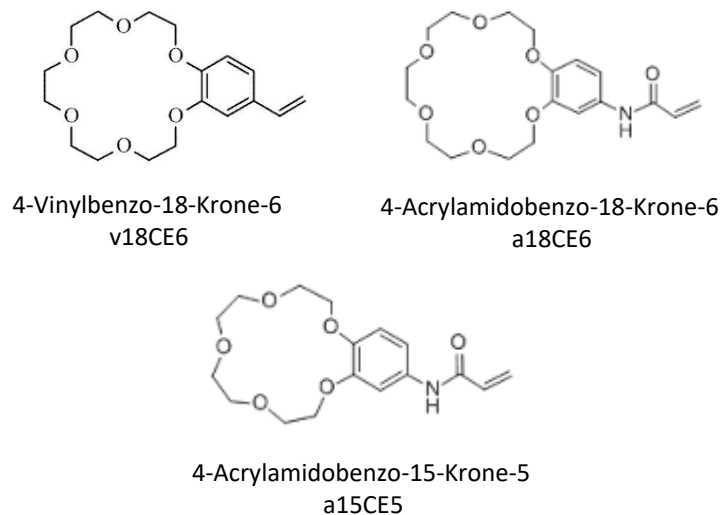
### 2.1.3 Ionen-responsive Polymerhydrogele

Intelligente Hydrogele wie beispielsweise PNIPAAm-Hydrogele sind insbesondere bei der Entwicklung von chemischen oder biochemischen Sensoren von großem Interesse. Dabei verfügen PNIPAAm-Hydrogele selbst über keine spezifische Ionenresponsivität, allerdings kann ein entsprechendes Polymer durch die



Kombination mit einem geeigneten funktionalen Comonomer um diese Eigenschaft ergänzt werden. Um dies zu realisieren, sind besonders makrocyclische Polyether, sogenannte Kronenether, geeignet. Diese Kronenether haben die Eigenschaft spezifische Ionen mit der Bildung von „host-guest“-Komplexen selektiv zu binden. Dabei tragen die Ethergruppen die Funktion des Donors. Die Selektivität hinsichtlich spezifischer Ionen hängt dabei von der Art und Größe des Heterozyklus, sowie von der Art und dem Radius des zu komplexierenden Ions ab. Durch den Einbau von Kronenethern in ein PNIPAAm-Netzwerk besteht somit die Möglichkeit, gezielt ein Hydrogel zu kreieren, welches gleichzeitig temperatur-responsiv und gegenüber spezifischen Ionen selektiv bzw. sensitiv ist.<sup>[14,21,28-31,33,34,41,44-52]</sup>

Die Komplexierung von spezifischen Ionen durch die Kronenethereinheiten im Netzwerk bewirkt im Hydrogel eine Veränderung des Zusammenwirkens von hydrophilen und hydrophoben Wechselwirkungen, was wiederum eine Verschiebung der LCST zur Folge hat. Analog zur Ionenselektivität sind Art und Größe des Kronenethers bzw. Art und Radius des komplexierten Ions hinsichtlich der Intensität und Richtung der LCST-Verschiebung entscheidend. In Abbildung 2.5 sind drei verschiedene Kronenethermonomere aufgeführt.

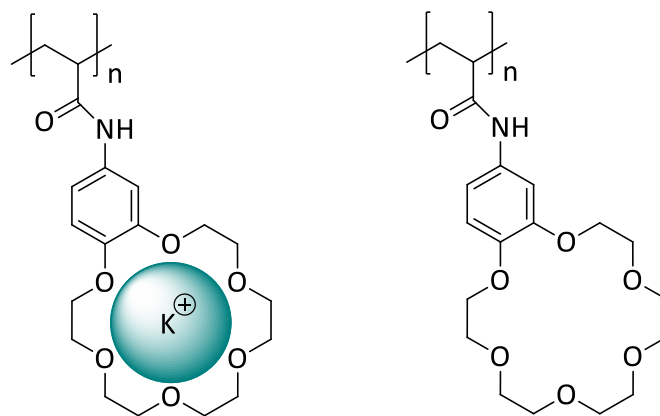


**Abbildung 2.5: Chemische Strukturformeln verschiedener Kronenethermonomere**

Hinsichtlich ihrer chemischen Struktur unterscheiden sich diese zum einen durch die Größe ihrer Kronenethereinheit und zum anderen durch die am Benzolring befindliche funktionelle Gruppe.

Mit der Verwendung von 4-Acrylamidobenzo-18-Krone-6 (a18CE6) führt die Präsenz entsprechend spezifischer Ionen, wie beispielsweise Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> oder Ba<sup>2+</sup> zu einer

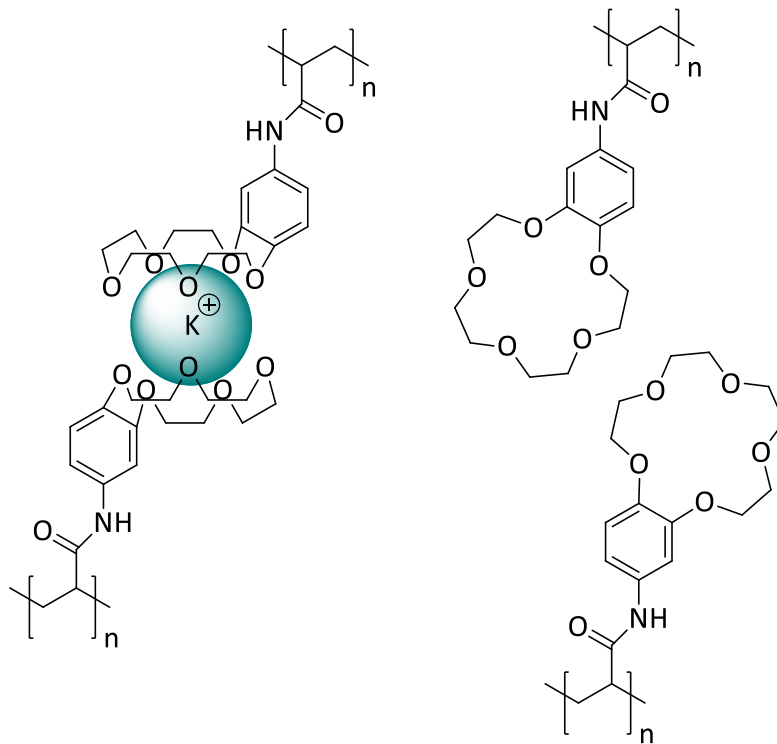
Ligand:Kation-Komplexierung von 1:1, wie sie in Abbildung 2.6 dargestellt ist. Aufgrund dieser Komplexierung kommt es zu einer Erhöhung der Hydrophilie des Hydrogels, sodass die LCST zu höheren Temperaturen verschoben wird, was auch als positive LCST-Verschiebung (Abbildung 2.8, rechts) bezeichnet wird. Liegt die Umgebungstemperatur zwischen der ursprünglichen  $LCST_c$  und der durch die Komplexierung erreichten  $LCST_b$ , so unterliegt das Hydrogel einer stark isothermen Volumenänderung in Gegenwart von komplexierten Metallionen, wobei ein signifikant größeres Hydrogelvolumen eingenommen wird. Dabei erhöht das gebundene Metallion die Hydratation. Analoge Mechanismen finden auch bei der Verwendung von 4-Vinylbenzo-18-Krone-6 (v18CE6) statt. Aufgrund der unterschiedlichen funktionellen Gruppen zwischen a18CE6 und v18CE6 weisen beide makrocyclischen Monomere unterschiedliche Löslichkeiten auf, wobei zur Auslösung und Verwendung von v18CE6 ein gewisser Anteil an THF nötig ist.<sup>[21,27-29,34,41]</sup>



**Abbildung 2.6: 1:1-Komplexierung eines Kaliumions (links) durch a18CE6 (rechts)<sup>[41]</sup>**

Hinsichtlich der Komplexierung kommt es mit der Verwendung des makrocyclischen Monomers 4-Acrylamidobenzo-15-Krone-5 (a15CE5) zu einem gänzlich anderen Mechanismus. Mit der Präsenz bestimmter Alkalimetallkationen wie beispielsweise  $K^+$  kommt es zu einer Ligand:Kation-Komplexierung von 2:1, wie sie in Abbildung 2.7 abgebildet ist. Diese Komplexe werden auch als „Sandwich“-Komplexe bezeichnet. Infolge der Komplexierung kommt es zum Bruch der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Sauerstoffatomen des Kronenethers und den Wasserstoffatomen des Wassers, was wiederum zu einer erheblichen Erhöhung der Hydrophobie des Hydrogels führt. Zudem erhöht das gebundene Metallion die Hydratation hier nicht. Dadurch wird die LCST zu niedrigeren Temperaturen verschoben, was als negative LCST-Verschiebung bezeichnet wird (Abbildung 2.8, links). Liegt die

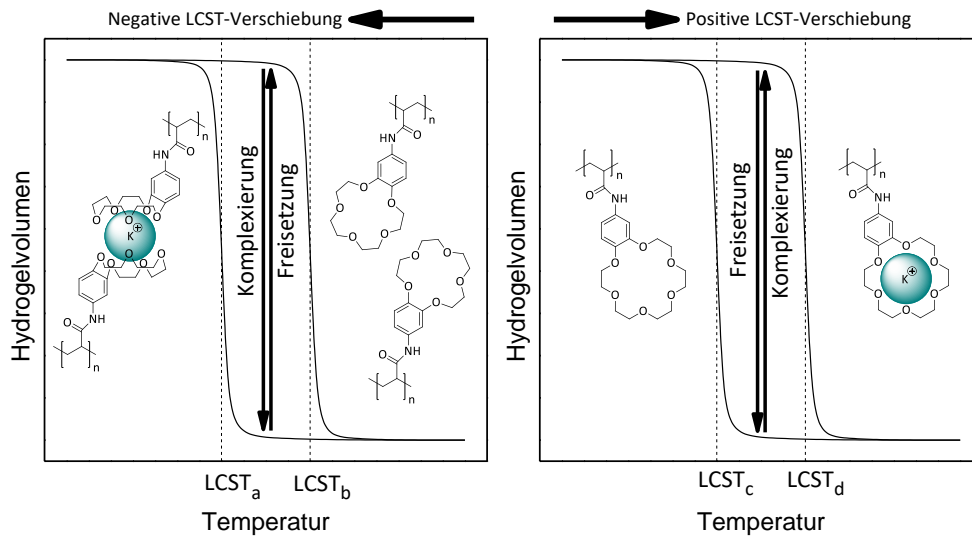
Umgebungstemperatur zwischen der ursprünglichen  $LCST_b$  und der durch die Komplexierung erreichten  $LCST_a$ , so durchläuft das Hydrogel wiederum eine stark isotherme Volumenänderung in Gegenwart von komplexierten Metallionen, wobei diese entsprechend dem zugrundeliegenden Mechanismus zu einem niedrigeren Hydrogelvolumen führt.<sup>[21,30,31,41]</sup>



**Abbildung 2.7: 2:1-Komplexierung eines Kaliumions (links) durch a15CE5 (rechts)**

Eine Gegenüberstellung der beschriebenen negativen bzw. positiven  $LCST$ -Verschiebung ist schematisch in nachfolgender Abbildung 2.8 dargestellt.

Sind mehrere verschiedene Ionen gleichzeitig anwesend, hängt die Art der sich bildenden Komplexe von der entsprechenden Komplexstabilitätskonstante ab. Für die 1:1-Komplexierung wurde eine Ordnung von  $Pb^{2+}(3,19) > Ba^{2+}(2,90) > Sr^{2+}(2,41) > K^+(1,74) > Na^+(1,38) > Ca^{2+}(0,5)$  experimentell ermittelt, wobei in Klammern die jeweilige Komplexstabilitätskonstante aufgeführt ist.<sup>[29,45,53]</sup> Dabei führt die Komplexierung von  $Ba^{2+}$  verglichen mit  $K^+$  aufgrund der größeren Hydratation zu einer höheren Quellgradänderung. Für die 2:1-Komplexierung mit a15CE5 gilt als Ordnung  $K^+(3,43) > Na^+(3,24) > NH_4^+(3,03) > Ca^{2+}(2,36)$ .<sup>[54]</sup> Insbesondere hinsichtlich der 2:1-Komplexierung durch a15CE5 besteht die Möglichkeit die Intensität der Komplexbildung mit Kaliumionen mittels molekularen Prägens zu steigern.



**Abbildung 2.8: Schematische Gegenüberstellung der negativen (links, 2:1-Komplexierung, a15CE5) und positiven (rechts, 1:1-Komplexierung, a18CE6) LCST-Verschiebung<sup>[41]</sup>**

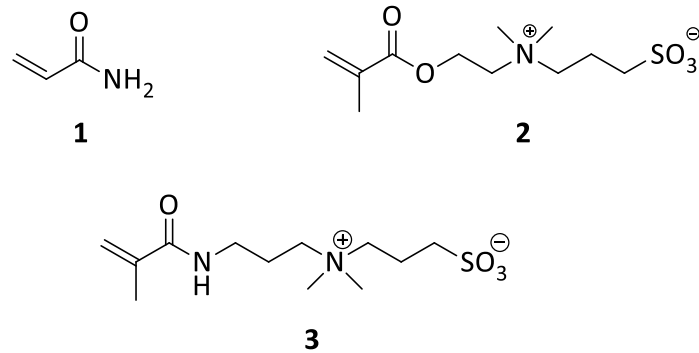
Beim molekularen Prägen (engl. *molecular imprinting*) handelt es sich um eine Methode, mit der, durch kontrollierte molekulare Anordnung, gewünschte Strukturen und Eigenschaften erzielt werden können. Dabei wird ein Material wie beispielsweise ein Polymer erhalten, welches ein ausgeprägtes selektives Verhalten hinsichtlich eines bestimmten Stoffes aufweist. Dieses Material ist mit natürlichen Rezeptoren vergleichbar, die zwischen den im System vorliegenden Molekülen unterscheiden und nur mit ihren Partnermolekülen entsprechende Komplexe bilden. Dieses Phänomen der Unterscheidung zwischen verschiedenen Molekülen ist für Rezeptoren essentiell und wird als molekulare Wiedererkennung (engl. *molecular recognition*) bezeichnet.<sup>[16,55-57]</sup> Erfolgt während der Synthese die Hinzugabe an Kaliumionen im Überschuss bezüglich der Menge an Kronenether, so fungieren diese Ionen als Templat und führen zu einer Prägung der Hydrogelstruktur. Während die Kronenethereinheiten in einem ungeprägten Hydrogel statistisch oder gar willkürlich verteilt sein können, führt eine Prägung zu einer definierten Anordnung der Kronenethereinheiten im Netzwerk, welche nach der Entfernung des Templats durch triviales Auswaschen, die Bildung von Sandwichkomplexen in Anwesenheit von Kaliumionen begünstigt. Da so mehr Komplexe gebildet werden können, ist die Intensität des ionensensitiven Quellverhaltens signifikant höher. Aufgrund der gezielten Prägung mit Kaliumionen, beispielsweise durch die Hinzugabe einer Kaliumnitratlösung, ist zudem eine Erhöhung der Ionenselektivität verglichen mit weiteren anwesenden Kationen wie des Natriumions möglich. Bei der Prägung ist ein

zu hoher Überschuss an Kaliumionen zu vermeiden, da sich ggf. 1:1-Komplexe ausbilden könnten.<sup>[58]</sup>

#### 2.1.4 Justierung der LCST mittels Copolymerisation

Während P(NIPAAm-co-CE)-Hydrogele generell die Fähigkeit zur Erkennung spezifischer Ionen besitzen, ist je nach Anwendung zu berücksichtigen, dass diese Ionenerkennung durch ein Signal in Form einer Veränderung des Hydrogelvolumens ausgegeben werden muss. Die notwendige Bedingung dazu ist, dass die vorherrschende Temperatur zwischen der ursprünglichen LCST und der durch die Komplexierung erreichten LCST liegt, damit das Hydrogel in diesem Temperaturbereich als Ionensensor fungieren kann (vgl. Abbildung 2.8). Da PNIPAAm-Hydrogele eine LCST von ca. 32°C<sup>[15,21]</sup> besitzen, besteht die Möglichkeit, dass dieses Material bei einer möglichen *in vivo* Anwendung je nach Körpertemperatur des Zielorganismus ungeeignet ist. Beispielsweise beträgt die durchschnittliche Temperatur des humanen Metabolismus ca. 37°C<sup>[59]</sup>, sodass unmodifizierte PNIPAAm-Hydrogele kein Signal ausgeben können. Dem kann mittels Einbau hydrophiler Gruppen in das polymere Netzwerk entgegengewirkt werden, wodurch die LCST zu höheren Temperaturen verschoben wird.<sup>[60-63]</sup> Durch starke Wechselwirkungen zwischen dem eingelagerten Wasser und den hydrophilen bzw. geladenen Gruppen entsprechender eingebauter Comonomere, kommt es dabei zu einer Zunahme der Gesamthydrophilie des Hydrogelsystems. In dessen Folge wird der für die TIPS verantwortliche Anstieg hydrophober Wechselwirkungen als Funktion der Temperatur bis zu einer höheren Temperatur überkompensiert.<sup>[38,64-66]</sup>

Zu diesem Zweck eignen sich insbesondere solche Substanzen, welche eine starke LCST-Verschiebung bereits durch eine geringe Menge hervorrufen. Ein weiteres wichtiges Kriterium bei der Wahl geeigneter Comonomere ist, dass die Intensität des temperaturinduzierten Phasenübergangs durch den Anstieg der Gesamthydrophilie des Hydrogelsystems nicht oder nur geringfügig beeinträchtigt wird. Eine zu hohe Gesamthydrophilie kann zum vollständigen Verlust der TIPS führen. Folglich dieser Kriterien sind mit Acrylamid (AAm, 1), *N*-(3-Sulfopropyl)-*N*-(methacryloxyethyl)-*N,N*-dimethylammoniumbetain (SPE, 2) und *N,N*-Dimethyl-*N*-(2-methacrylamidopropyl)-*N*-(3-sulfopropyl)ammoniumbetain (SPP, 3) drei geeignete Comonomere in Abbildung 2.9 dargestellt.



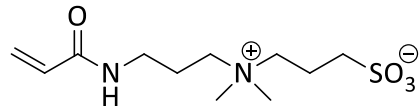
**Abbildung 2.9: Strukturformel der hydrophilen Comonomere AAm (1), SPE(2) und SPP (3)**

Aufgrund seiner primären Amidgruppe verfügt AAm (1) über Protonenakzeptor- und auch Protonendonator-Fähigkeiten, sodass mit Wasser sehr leicht Wasserstoffbrückenbindungen aufgebaut werden können. Bei SPE (2) und SPP (3) handelt es sich um sogenannte zwitterionische Monomere, welche aufgrund ihrer quartären Aminogruppe sowie ihrer Sulfonatgruppe über zwei gegensätzliche Ladungen verfügen. Beide zwitterionischen Monomere unterscheiden sich im Wesentlichen darin, dass SPE eine Estergruppe enthält, während SPP eine sekundäre Amidgruppe besitzt. Da Estergruppen im Gegensatz zu Amidgruppen ausschließlich als Protonenakzeptoren wirken können, liegt je nach Monomer eine ungleiche Tendenz zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen und somit eine ungleiche Steigerung der Hydrophilie des Hydrogels vor.<sup>[41,64-66]</sup>

### 2.1.5 Kompensierung von Ionenquerempfindlichkeiten

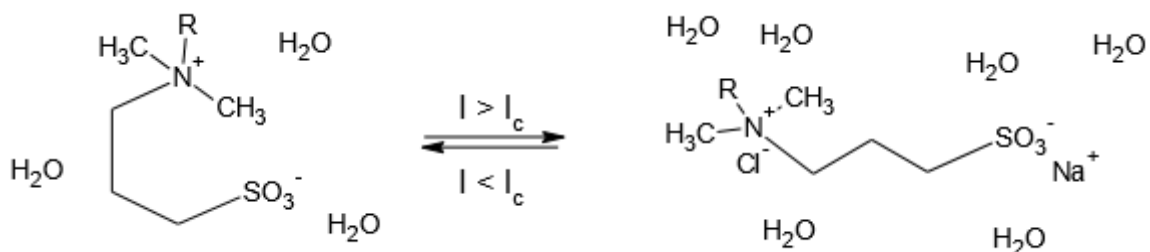
Generell sind PNIPAAm-Hydrogele neben ihrer temperatur-responsiven Eigenschaft sehr sensitiv gegenüber der Ionenstärke einer Lösung, wobei eine hohe Gesamtionenstärke zum Kollabieren der Polymerketten führt. Dies kann eine partielle oder gar vollständige Phasenseparation bereits bei Temperaturen unterhalb der LCST bewirken. Dieser Prozess wird im Allgemeinen als Aussalz-Effekt (engl. *salting-out effect*) bezeichnet.<sup>[67-71]</sup> Hinsichtlich des Einflusses von Anionen auf den Quellgrad von PNIPAAm-Hydrogelen wurde eine Abhängigkeit entsprechend der Hofmeister-Reihe mit  $\text{CO}_3^{2-} > \text{SO}_4^{2-} > \text{H}_2\text{PO}_4^- > \text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- \sim \text{NO}_3^{2-} > \text{I}^- > \text{ClO}_4^- > \text{SCN}^-$  beobachtet, wobei die Anionen von rechts nach links stärker kosmotrop sind, also die Wasserstruktur des Systems destabilisieren.<sup>[70,72-75]</sup> Auch bei der Verwendung von Kronenethern oder eines Prägeprozesses zur selektiven Komplexierung von Kaliumionen kann dieser Aussalz-Effekt in Folge einer vergleichsweise hohen Natrium- bzw. Chloridionenkonzentration im humanen Blutkreislauf von >100 mM zu

einer hohen Ionenquerempfindlichkeit führen. Mittels statistischem Einbau von zwitterionischen Comonomeren (z.B. Sulfobetainen) besteht die Möglichkeit dem Aussalz-Effekt entgegenzuwirken, wobei dies bereits mit dem Sulfobetain *N,N*-Dimethyl(acrylamidopropyl)ammoniumpropansulfonat (DMAAPS) erfolgreich gezeigt werden konnte. Mit der Verwendung dieser zwitterionischen Komponente, dessen Strukturformel in Abbildung 2.10 dargestellt ist, konnte das Aussalzen des Polymers bei einer Gesamtionenkonzentration von  $>100$  mM vermieden werden.<sup>[76-78]</sup>



**Abbildung 2.10: Strukturformel von DMAAPS**

Diese Tatsache basiert auf der Eigenschaft zwitterionischer Polymere mit steigender Ionenkonzentration zu expandieren. Bei diesem Phänomen handelt es sich um den sogenannten „anti-Polyelektrolyt-Effekt“, welcher auf der durch Ionenpaarbildung induzierten Erhöhung der Raumladungsdichte an den Polymerketten beruht. Durch eine Konformationsänderung bzw. einer Streckung dieser Polymerketten erfolgt die Reduktion der auftretenden repulsiven Coulomb-Wechselwirkungen. Parallel kommt es aufgrund der durch die Bildung der Ionenpaare erreichten Abschirmung der geladenen Gruppen zum Bruch der attraktiven elektrostatischen und dipolaren Wechselwirkungen zwischen den zwitterionischen Segmenten des Polymers. Die schematische Darstellung des anti-Polyelektrolyt-Effekts in einem zwitterionischen Segment erfolgt in nachfolgender Abbildung 2.11 in einer Natriumchloridlösung.<sup>[77,79,80]</sup>



**Abbildung 2.11: Darstellung des anti-Polyelektrolyt-Effekts in einem zwitterionischen Segment in einer NaCl-Lösung**

Liegt lediglich eine geringe Ionenstärke ( $I$ ) vor, so dominiert im PNIPAAm die Abschirmung der hydrophoben Isopropylgruppen durch die umgebene Wasserstruktur. Parallel bilden sich zwischen den zwitterionischen Gruppen attraktive elektrostatische sowie dipolare Wechselwirkungen aus. Wird eine kritische Ionenstärke ( $I_c$ ) überschritten, kommt es zur Störung der Abschirmung der hydrophoben Isopropylgruppen, wodurch eine Verstärkung ihrer attraktiven hydrophoben Wechselwirkungen hervorgerufen wird. Eine Kompensierung dessen erfolgt durch das Ausbilden der repulsiven Coulomb-Wechselwirkungen zwischen den zwitterionischen Gruppen.

### 2.1.6 Reaktionsmechanismus der Hydrogelsynthese

Die Synthese von P(NIPAAm-co-CE)-Hydrogelen findet überwiegend mittels freier radikalischer Copolymerisation statt, dessen Radikalbildung beispielsweise redox- oder photo-initiiert erfolgen kann. Je nach Initiation ist aus einer Reihe verschiedener etablierten Initiatorsystemen das geeignete System auszuwählen, wobei insbesondere die stimuli-responsiven Eigenschaften des gewünschten Hydrogels berücksichtigt werden müssen. Um eine beispielsweise eine homogene Hydrogelstruktur zu erreichen, sind hinsichtlich der redox-initiierten Synthese entsprechende Initiatorsysteme zu verwenden, welche auch bei Temperaturen unterhalb der LCST des zu synthetisierenden Hydrogels effizient reagieren. Ist dies nicht der Fall, so kann es im Verlauf der Copolymerisation bei höheren Temperaturen zu einer durch Ausfällungseffekte induzierten Phasenseparation kommen. In dessen Folge erfolgen sämtliche Vernetzungsreaktionen nicht länger statistisch, was zu einer heterogenen Hydrogelstruktur führt, was häufig mit einer Instabilität des Materials verbunden ist.<sup>[20,21,37,81,82]</sup>

Hinsichtlich der redox-initiierten Synthese ist das Initiatorsystem aus Ammoniumpersulfat (APS) und  $N,N,N',N'$ -Tetramethylethyldiamin (TEMED) sehr etabliert und wird häufig zur Synthese von P(NIPAAm-co-CE)-Hydrogelen eingesetzt, da es auch bei Temperaturen um ca. 15°C eine hohe Reaktivität aufweist.<sup>[14,34,42]</sup> Der Initiationsmechanismus dieses Systems ist in Abbildung 2.12 schematisch dargestellt.



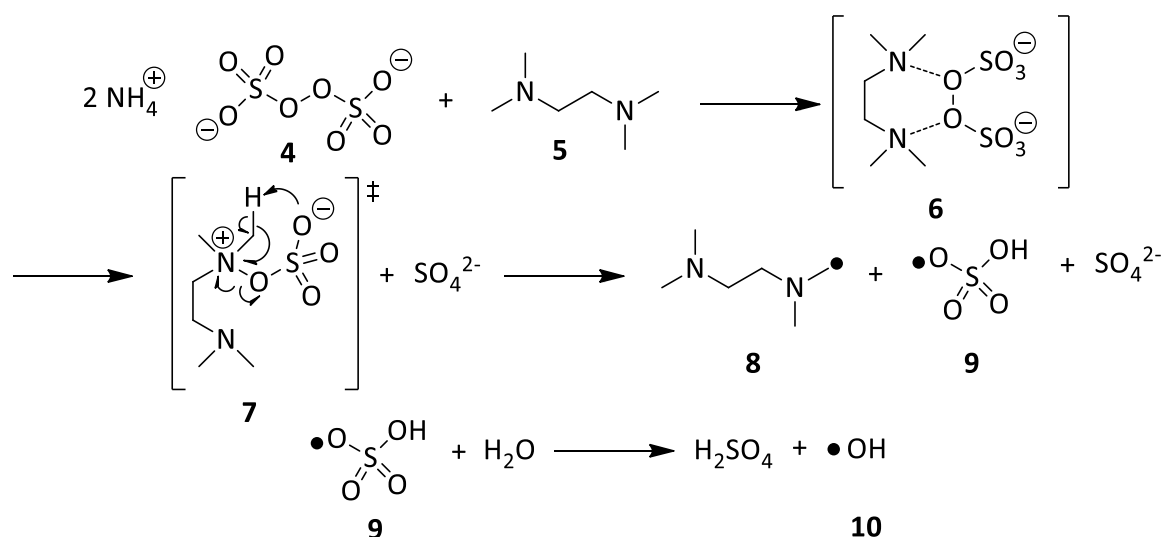


Abbildung 2.12: Initiationsmechanismus mit APS und TEMED<sup>[41,83]</sup>

Dabei bildet sich durch die Wechselwirkungen zwischen der Peroxygruppe des APS (4) und den tertiären Aminogruppen des TEMED (5) zunächst ein Ladungs-Transfer-Komplex (6) aus, welcher über einen zyklischen Übergangszustand (7) und der Bildung eines Sulfat-Anions zu den Radikalen 8 und 9 reagiert. Durch die Reaktion mit Wasser bilden sich aus 9 ein Hydroxyl-Radikal (10) und Schwefelsäure.<sup>[84]</sup> Diese drei Starterradikale können nun mit der Acrylamidgruppe des NIPAAm (11) weiterreagieren und somit den Kettenstart initiieren, wobei die weiteren drei Radikale 12, 13 und 14 entstehen. Eine schematische Darstellung der wahrscheinlich ablaufenden Kettenstartreaktionen erfolgt in Abbildung 2.13.

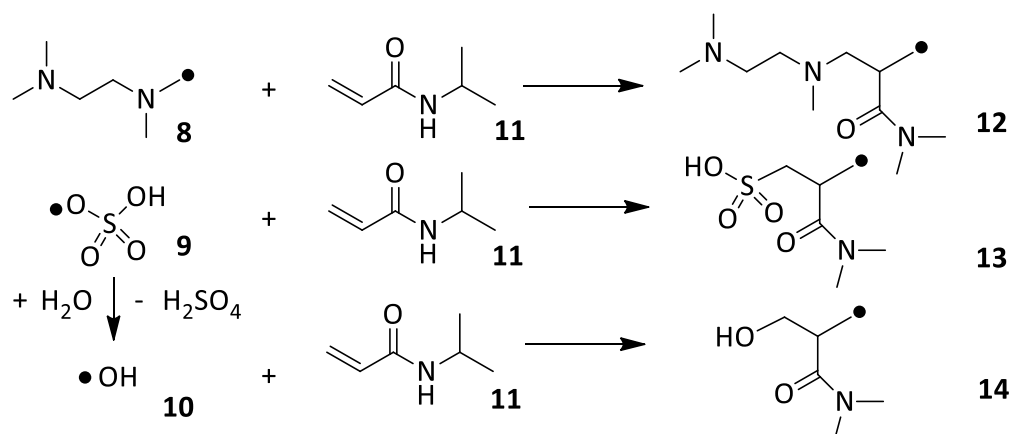
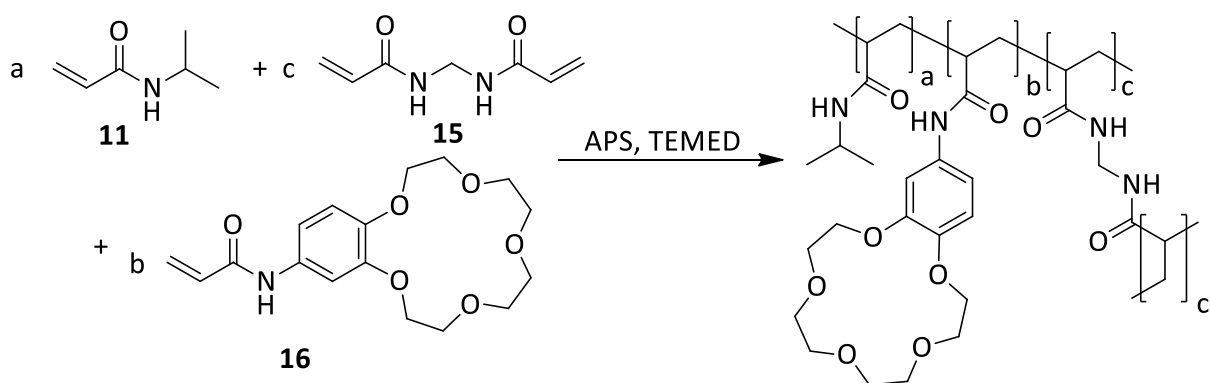


Abbildung 2.13: Kettenstartreaktionen mit NIPAAm<sup>[41,83]</sup>

Nach dem Kettenstart können die Starterradikale mit den eingesetzten Monomeren wie beispielsweise NIPAAm (11), MBAAm (15) oder a15CE5 (16) entsprechend nachfolgender Abbildung 2.14 reagieren und mit diesen erneut Radikale bilden. Das

Kettenwachstum erfolgt durch Wiederholungen dieser Reaktion, wobei sich weitere Monomere an die Polymerkette anlagern. Die dreidimensionale Vernetzung der einzelnen Polymerketten geschieht mittels Vernetzermomomer MBAAm, wodurch die typische Netzwerkstruktur des Hydrogels erhalten wird. Das abgebildete Reaktionsschema kann je nach Hydrogelsynthese um weitere Monomere wie beispielsweise zwitterionische Monomere erweitert werden. Über die vorherrschende Reaktionstemperatur von ca. 15°C erfolgt die Abführung der durch die exotherm verlaufenden Polymerisation angefallenen Wärme.<sup>[14,34,41]</sup>



**Abbildung 2.14: Reaktionsschema der Synthese von P(NIPAAm-co-a15CE5) mit NIPAAm (11), MBAAm (15) und a15CE5 (16)**<sup>[34,41]</sup>

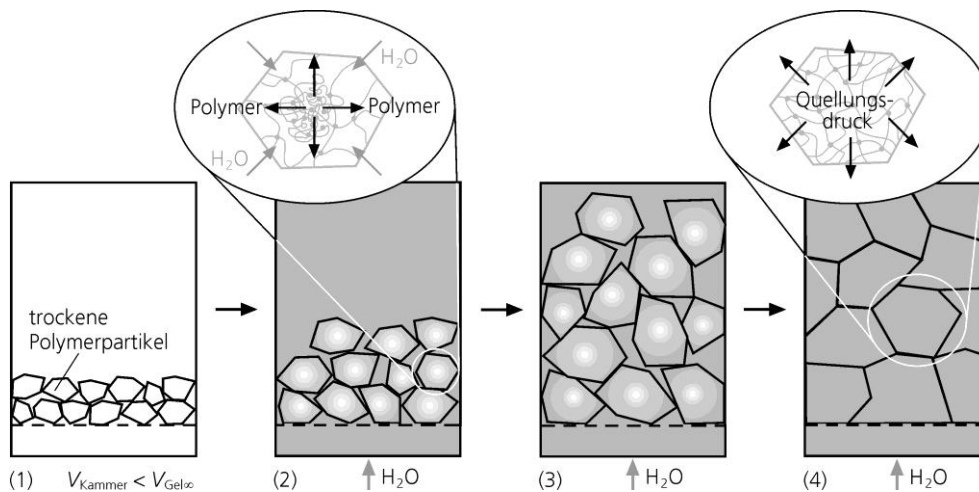
Hinsichtlich der photo-initiierten Hydrogelsynthese steht ebenfalls eine Vielzahl etablierter Photoinitiatoren zur Auswahl, wobei die Wahl des geeigneten Initiators je nach Anforderung und Reaktionsbedingungen experimentell zu ermitteln ist. Im Gegensatz zur Redoxinitiation kommt es hier via UV-Strahlung zur Dissoziation des Photoinitiators in zwei Starterradikale, welche wiederum den Kettenstart und das Kettenwachstum ähnlich zu Abbildung 2.13 und Abbildung 2.14 initiieren.<sup>[14,16]</sup>

## 2.2 Quelldruck

### 2.2.1 Quelldruck von Hydrogelen

Steht einem quellfähigen Material, wie beispielsweise einem polymeren Hydrogel, während des Quellungsvorgangs ein limitiertes Volumen bzw. weniger Volumen zur Verfügung, als sich bei uneingeschränkter Quellung im Quellungsgleichgewicht einstellen würde, so entsteht ein Quelldruck. Der Quelldruck stellt dabei die Druckdifferenz zwischen dem sich in der Gelphase einstellenden Druck und dem in

der koexistierenden Lösungsmittelphase vorherrschenden Druck dar. Die Betrachtung kann analog zur Osmose erfolgen, wobei die Gelphase aufgrund ihrer dreidimensional vernetzten und daher im Lösungsmittel unlöslichen Struktur als semipermeable Membran zu verstehen ist und somit gleichzeitig die zweite Phase darstellt. Für ein dreidimensional vernetztes Polymer ist der Prozess des Aufbaus eines Quelldrucks in nachfolgender Abbildung 2.15 schematisch dargestellt.<sup>[85,86]</sup>



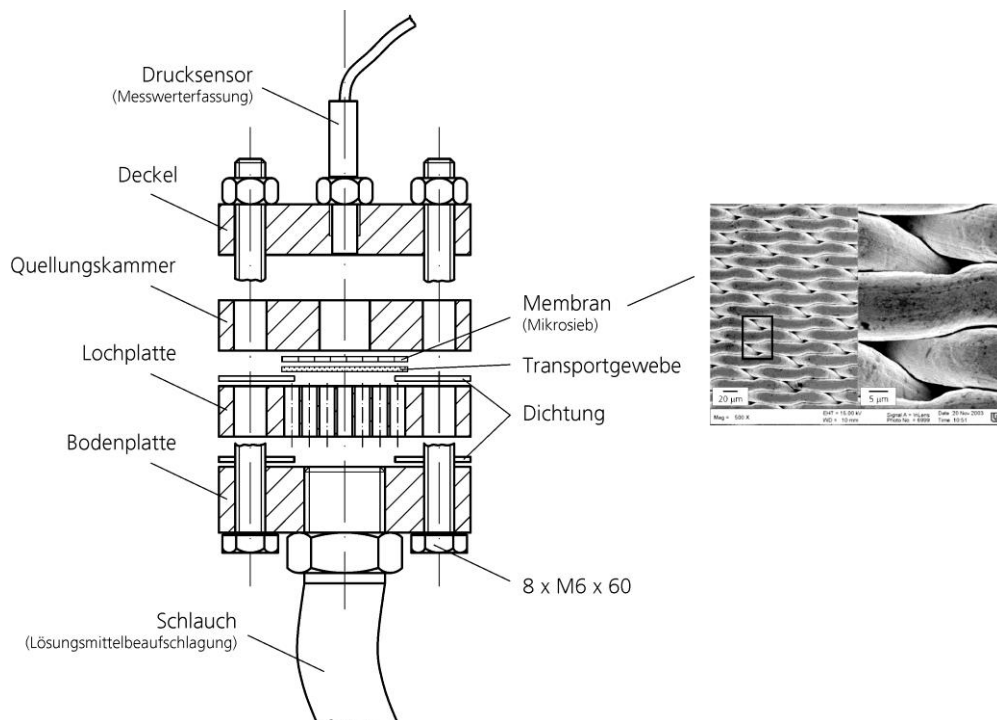
**Abbildung 2.15: Aufbau eines Quelldrucks eines dreidimensional vernetzten Polymers<sup>[86]</sup>**

Die trockenen Polymerpartikel befinden sich zunächst in granulierter Form in einer Kammer dessen Volumen  $V_{\text{Kammer}}$  geringer ist, als jenes Volumen  $V_{\text{Gel}\infty}$  welches sich beim uneingeschränkten Quellvorgang dieser Partikel im Quellgleichgewicht einstellen würde (1). Ist diese Quellkammer im Weiteren mit einem Lösungsmittel wie Wasser befüllt, kommt es zur Wasseraufnahme der Polymerpartikel, indem das Lösungsmittel in das Gelkorn hineindiffundiert, wobei die Polymerketten entgegen der Transportrichtung nach außen relaxieren, was zur Änderung des Volumens führt (2). Während die Kinetik theoretisch mit einem kombinierten Diffusions-Relaxations-Modell beschrieben werden kann<sup>[87,88]</sup>, erfolgt die einhergehende Volumenänderung zunächst, solange Volumen zur Verfügung steht, analog zum freien Quellen (3). Ist das komplette Kammervolumen mit gequollenem Polymer befüllt, wird ein Quelldruck ausgeübt. Mittels geeignetem Drucksensor und Messaufbau kann der Quelldruck gemessen werden (4).

### 2.2.2 Erste Quelldruckmessungen von polymeren Hydrogelen

Die ersten Quelldruckmessungen an dreidimensionalen polymeren Hydrogelen wurden 2006 von Wack und Ulbricht<sup>[85,86,89,90]</sup> am Fraunhofer Institut UMSICHT realisiert. Die dabei verwendeten Polymere basierten auf den Basismonomeren

Acrylsäure und Natriumacrylat, wobei die Vernetzung ebenfalls mittels MBAAm erfolgte. Die Quelldruckmessungen konnten mit einer speziellen Messapparatur nach Abbildung 2.16 durchgeführt werden. Diese Apparatur wurde bereits für einen Druckbereich von 0 bis 12 MPa konstruiert. Sie setzt sich u.a. aus mehreren Edelstahlplatten zusammen. Auf einer Bodenplatte liegt eine Lochplatte auf welcher sich ein Transportgewebe aus Polypropylen befindet. Dessen Funktion ist, das durch einen Schlauch zugeführte Lösungsmittel in radialer Richtung gleichmäßig auf eine darauf positionierte Membran heranzuführen. Diese Membran wiederum ist ein Edelstahl-Mikrosieb welches das Transportgewebe abstützt. Es handelt sich dabei um ein Edelstahldrahtgewebe mit einer Porengröße von  $5\ \mu\text{m}$  und einer Materialstärke von  $15\ \mu\text{m}$ . Die Membran realisiert bei nahezu ungehindertem Flüssigkeitsdurchtritt eine sichere Abschottung des in der darüber liegenden Quellkammer eingebrachten Polymergranulats. Die Quellkammer dieser Apparatur besitzt eine Höhe von 10 mm und einen Durchmesser von 10 mm und besteht aus Acrylglas, um den Quellungsprozess ggf. auch optisch verfolgen zu können. Die Quellkammer wird durch einen Deckel verschlossen, in welchen abschließend ein Drucksensor eingeschraubt ist.<sup>[85]</sup> Diese Apparatur eignet sich auch für Quelldruckmessungen an PNIPAAm-Hydrogelen, wäre aber aufgrund der Größe für eine *in vivo* Anwendung ungeeignet.



**Abbildung 2.16: Apparatur zur Durchführung von Quelldruckmessungen<sup>[85]</sup>**

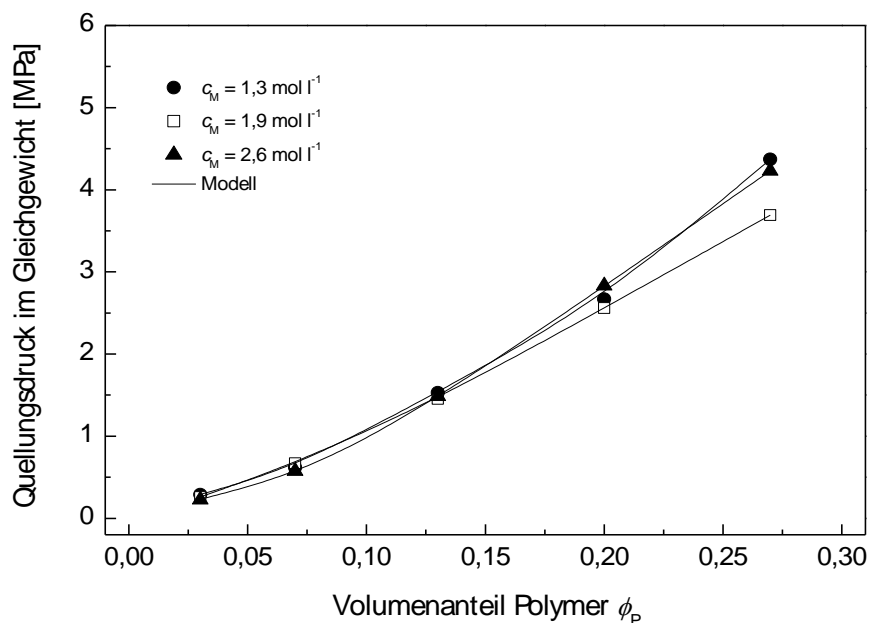
### 2.2.3 Polymervolumenanteil

Ein bedeutender Parameter bei der Quellung von dreidimensionalen polymeren Hydrogelen in einem limitierten Volumen ist der Polymervolumenanteil (PVA). Während dieser bei der freien Quellung nicht zur Anwendung kommt, spielt er insbesondere bei einer Quelldruckmessung eine große Rolle. Die mathematische Definition des PVA ist in nachfolgender Gleichung (2) dargestellt, wobei der Polymervolumenanteil  $\phi_p$  das Verhältnis zwischen dem Volumen des Polymers  $V_P$  und dem Volumen der Quellkammer  $V_K$  ist. Das Volumen des Polymers ergibt sich aus dem Verhältnis der Polymertrockenmasse  $m_p$  und der Polymerrohddichte  $\rho_p$ .

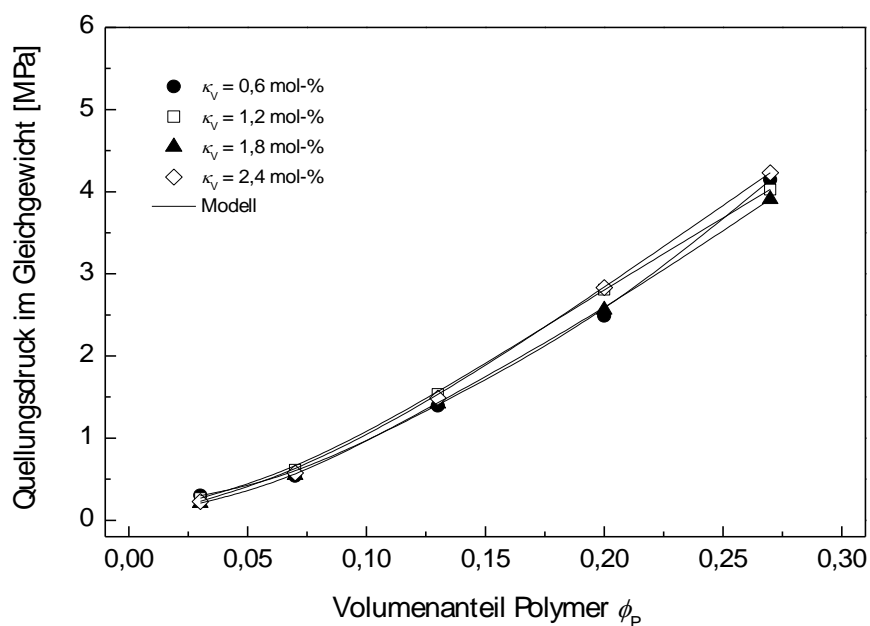
$$\phi_P = \frac{V_P}{V_K} = \frac{m_P}{\rho_P \cdot V_K} \quad (2)$$

Mit  $\phi_p$ : Polymervolumenanteil [-]  
 $V_P$ : Volumen des Polymers [ml]  
 $V_K$ : Volumen der Quellkammer [ml]  
 $m_p$ : Trockenmasse des Polymers [g]  
 $\rho_p$ : Polymerrohddichte [g/ml]

Die starke Abhängigkeit des Quelldrucks vom PVA konnte bereits von Wack und Ulbricht an Hydrogelen aus Acrylsäure und Natriumacrylat gezeigt werden. Diese Abhängigkeit wird in den nachfolgenden Abbildung 2.17 und Abbildung 2.18 veranschaulicht. Dargestellt ist jeweils die Abhängigkeit des Quelldrucks vom PVA unter der Variation des Monomeranteils (Acrylsäure) bzw. des Vernetzeranteils (MBAAm). Ein Einfluss der Anteile an Monomer bzw. Vernetzer auf den Quelldruck konnte nicht nachgewiesen werden, umso deutlicher ist der Einfluss des PVAs auf den Quelldruck zu sehen.<sup>[85,89]</sup>

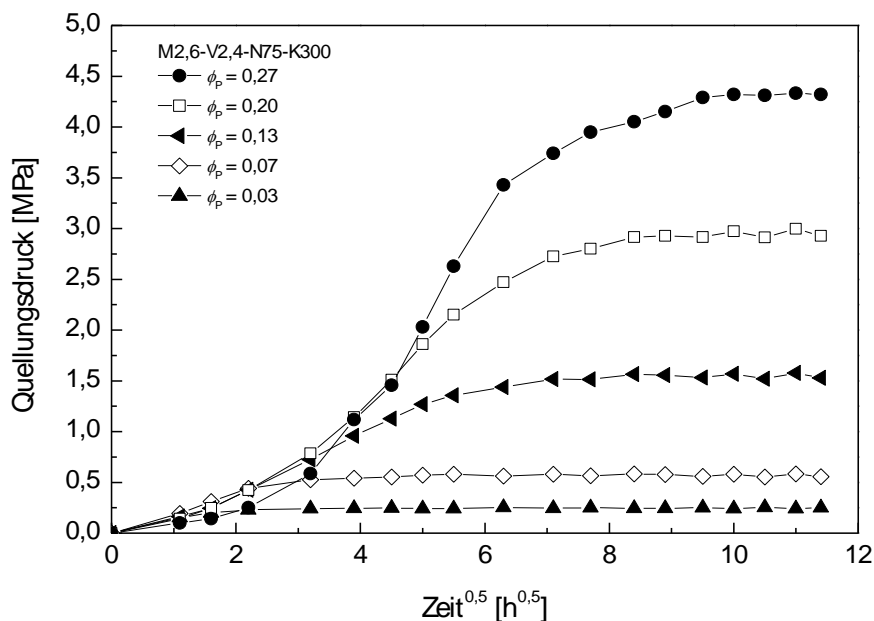


**Abbildung 2.17: Gleichgewichtsquelldruck in Abhängigkeit vom PVA unter Variation des Monomeranteils<sup>[89]</sup>**



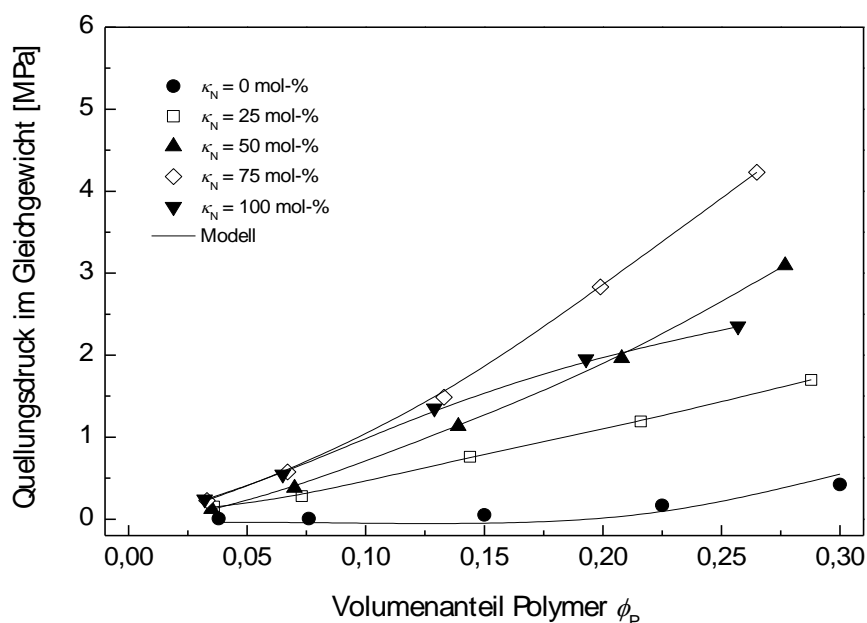
**Abbildung 2.18: Gleichgewichtsquelldruck in Abhängigkeit vom PVA unter Variation des Vernetzeranteils<sup>[89]</sup>**

Ein weiterer Einfluss des Polymervolumenanteils auf den Quelldruck wird in Abbildung 2.19 dargestellt, wo der Quelldruck unter Variation des PVA in Abhängigkeit der Quadratwurzel der Zeit aufgetragen ist. Die Grafik zeigt, dass mit steigendem PVA mehr Zeit benötigt wird um einen Gleichgewichtsquelldruck zu erreichen. Dabei lassen sich solche Phänomene ggf. durch das „Gelblocking“ (vgl. 2.2.4) erklären.



**Abbildung 2.19: Quelledruck in Abhängigkeit der Quadratwurzel der Zeit unter Variation des PVA<sup>[89]</sup>**

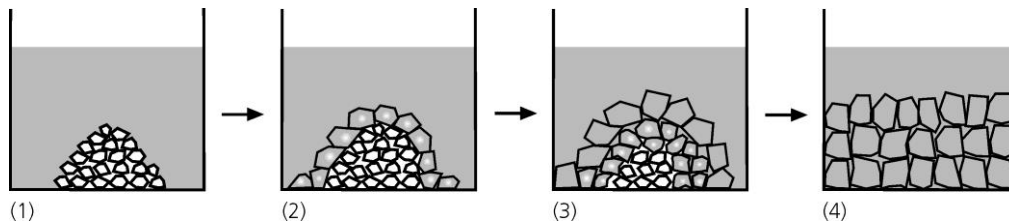
Wichtig für den geplanten Sensor ist die Messung des Quelledrucks als Funktion der Analyt-Konzentration. Dass dies möglich ist, konnte Wack zeigen, wie in Abbildung 2.20 dargestellt, wobei ein signifikanter Einfluss des Ionisierungsgrads von Polyacrylsäure festgestellt wurde.



**Abbildung 2.20: Quelledruck in Abhängigkeit vom PVA unter Variation des Ionisierungsgrads von Polyacrylsäure<sup>[85]</sup>**

### 2.2.4 Gelblocking

Ein häufig auftretendes Phänomen insbesondere beim Aufquellen von Gelpartikeln ist das sogenannte Gelblocking. Das Prinzip des Gelblockings wird in nachfolgender Abbildung 2.21 am Beispiel der freien Quellung von Polymerpartikeln dargestellt.



**Abbildung 2.21: Prinzip des Gelblockings beim freien Quellen von Gelpartikeln**

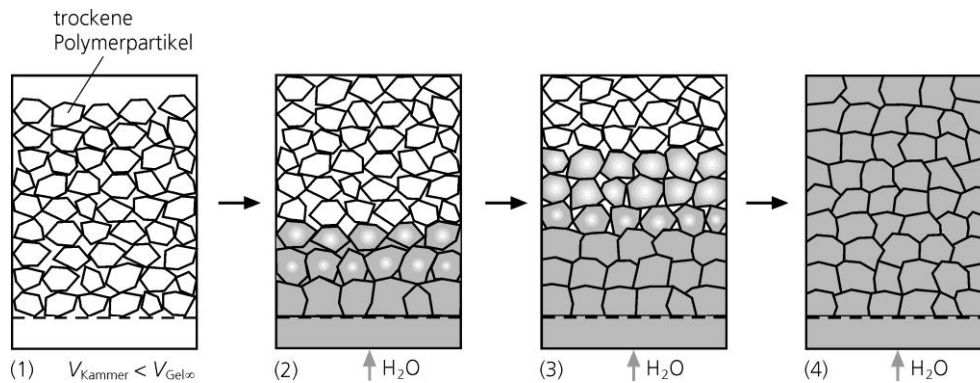
Bei einer in einem Lösungsmittel befindlichen Polymerpartikelschüttung (1) kommt es beim Kontakt mit dem Lösungsmittel zunächst zum Quellen der äußeren Partikel (2). Dabei werden die Freiräume der Schüttung verkleinert und letztendlich komplett ausgefüllt. Infolgedessen wird der weitere Lösungsmitteltransport in das Innere der Schüttung geschwächt, während die äußeren Gelpartikel weiter aufquellen. Bei weiterem Fortschreiten des Quellungsvorgangs lösen sich die Gelpartikel voneinander, wodurch dem Lösungsmittel der Zugang zu den weiteren noch nicht aufgequollenen Polymerpartikeln ermöglicht wird (3), bis sich schließlich alle Partikel im Zustand der Gleichgewichtsquellung (4) befinden. Aufgrund der transparenten Gestalt der aufgequollenen Partikel bei Acrylsäure- bzw. PNIPAAm-Hydrogelen kann dieser Prozess auch optisch verfolgt werden, wobei sich zwischen den transparenten aufgequollenen Partikeln und den undurchsichtigen noch nicht aufgequollenen Partikeln eine entsprechende Grenzschicht beobachten lässt. Auch bei der Verwendung größerer Partikel zur Quellungsmessung kann aufgrund der Transparenz beobachtet werden, wie der Prozess der Aufquellung von der äußeren zur inneren Schicht des Gels nach und nach voranschreitet.

Auch beim limitierten Quellen von Gelpartikel in einer Quellkammer kann Gelblocking auftreten. Eine schematische Darstellung dieses Falls erfolgt in Abbildung 2.22.

Auf die in einer Quellkammer befindlichen trockenen Polymerpartikel (1), deren Gleichgewichtsquellungsvolumen größer wäre als das Quellkammervolumen, wird Lösungsmittel zugeführt. Im abgebildeten Fall erfolgt die Zuführung des Wasserstroms von unten in Quellkammerrichtung. Zu Beginn des Quellungsprozesses (2) dringt das Wasser in die Quellkammer ein und führt zu einer



Aufquellung der unteren Partikelschichten. In Folge der sich dort schnell ausbildenden Gelschicht kommt es zur Blockierung des weiteren Wasserflusses, wodurch der Transport des Lösungsmittels in die Zwischenräume der trockenen Polymerschüttung nicht mehr möglich ist.



**Abbildung 2.22: Prinzip des Gelblockings beim limitierten Quellen von Gelpartikeln**

Um die Aufquellung der noch vorhandenen trockenen Polymerschichten zu ermöglichen, muss der Übergang des Lösungsmittels vom aufgequollenen Gelpartikel zum trockenen Partikel stattfinden, woraufhin der Relaxationsprozess der Polymerketten in den dann aufquellenden Partikeln erfolgen kann. Der Transport des dazu benötigten Lösungsmittels geschieht durch einen diffusionskontrollierten Prozess (3). Aufgrund der Blockierung der Zwischenräume der Polymerschüttung und des Wasserflusses bildet sich parallel durch die unteren aufquellenden Gelschichten ein Quelldruck aus. Dieser Quelldruck führt zur Kompression der oberen sich an der Quellungsfront befindlichen noch trockenen Polymerschüttung, was wiederum die Polymerkettenrelaxation in den aufquellenden Gelpartikeln hemmt, da das dazu benötigte Lückenvolumen durch die komprimierte Schüttung verringert wird. Da dem aufquellenden Gelpartikel somit weniger Volumen zur Expansion bereit steht, folgt eine verlangsamte Relaxation.

Im Anschluss an eine erfolgte Lösungsmiteleinlagerung in die trockenen Polymerpartikel kommt es zum Wasserausgleich zwischen den hochaufgequollenen Gelpartikeln vor der Quellungsfront und den Polymerpartikeln in der Quellungsfront. Das Quellungsgleichgewicht ist nach vollständiger Durchfeuchtung der Kammer und erfolgtem Konzentrationsausgleich an Lösungsmittel und Polymer erreicht (4).<sup>[85,86,91]</sup>

### 3 Zielsetzung und Konzept

Im Rahmen des durch das Unternehmen Biotronik SE & Co. KG initiierten und koordinierten Projekts „DialImplant“ (Diagnostic Implant; BMBF-Fördernr. 16SV5460) wurde in Zusammenarbeit mit den weiteren Projektpartnern IMS (Fraunhofer-Institut für Mikroelektronische Schaltungen und Systeme Duisburg) und IMTEK (Institut für Mikrosystemtechnik der Universität Freiburg im Breisgau) die Entwicklung eines neuartigen *in vivo* Sensors zur kontinuierlichen Messung der Blutkaliumkonzentration bearbeitet. Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist dabei die Entwicklung eines kaliumsensitiven bzw. kaliumselektiven Hydrogels, welches als Bestandteil des *in vivo* Sensors die Änderung der Blutkaliumkonzentration im physiologischen Konzentrationsbereich erfasst und diese Information in ein auslesbares Signal umwandelt. Das geplante Sensordesign ist in nachfolgender Abbildung 3.1 schematisch dargestellt.

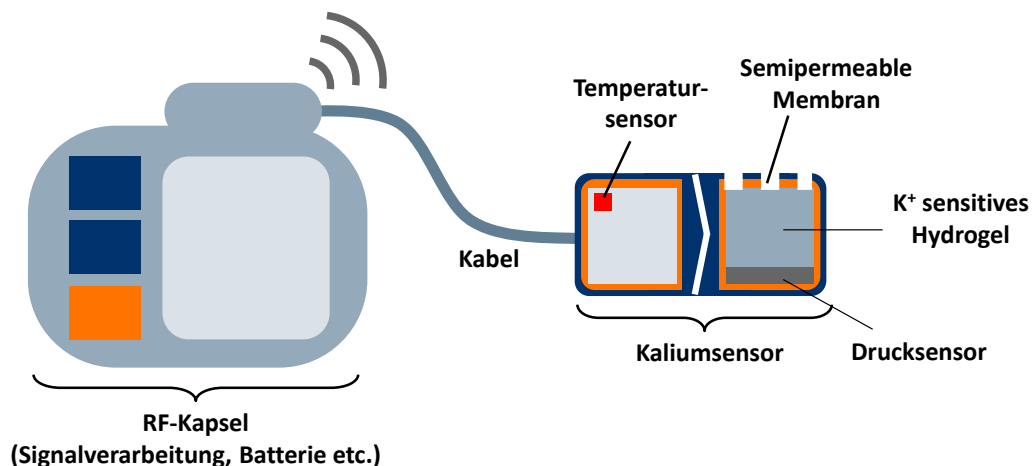
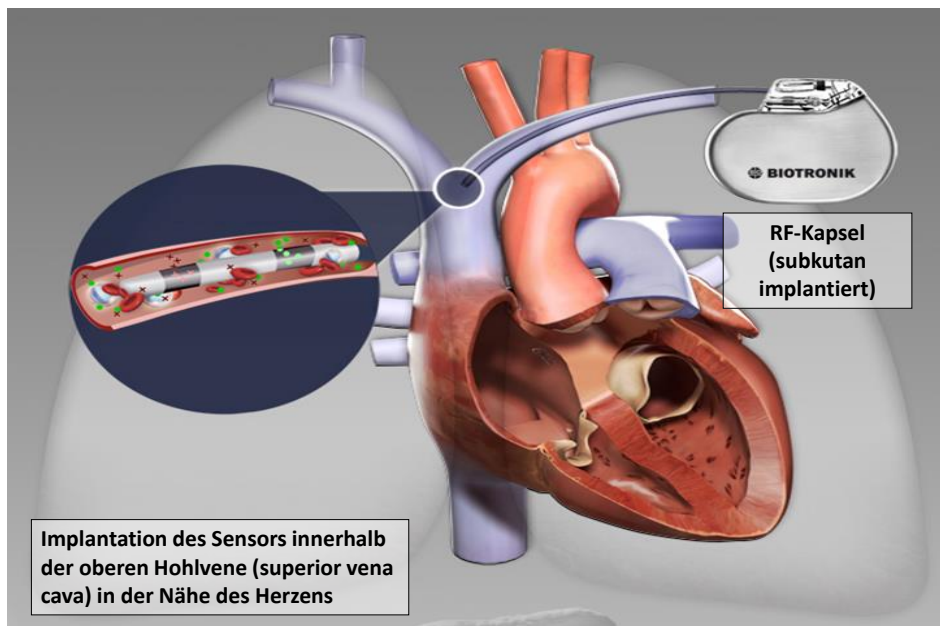


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung des geplanten *in vivo* Sensors<sup>[92]</sup>

Dieses Sensordesign basiert mit einer RF-Kapsel und dem eigentlichen Kaliumsensor auf zwei Komponenten. Die RF-Kapsel enthält eine Batterie zur Energieversorgung des Systems und die Elektronik zur Signalverarbeitung und –weiterleitung. Über ein Kabel ist diese mit dem eigentlichen Kaliumsensor verbunden, welcher aus einem Temperatursensor zur kontinuierlichen Erfassung der Bluttemperatur dient, und einer Hydrogelkammer besteht. Die Hydrogelkammer soll mit dem kaliumsensitiven Hydrogel das Herzstück des Sensors enthalten, welches die eigentliche Funktion des Systems gewährleisten soll. Das Hydrogel wird mittels einer semipermeablen Membran vom äußeren Blutkreislauf getrennt, welche

andere Blutbestandteile wie Proteine, Stoffwechselprodukte, usw. selektiv zurückhalten soll. Die RF-Kapsel wird entsprechend Abbildung 3.2 subkutan implantiert, wobei die Implantation des mittels Kabel verbundenen Kaliumsenors innerhalb der oberen Hohlvene (Superior vena cava) in der Nähe des Herzens erfolgt.

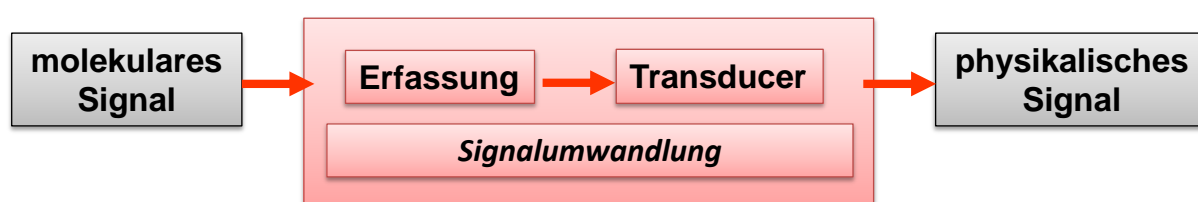


**Abbildung 3.2: Voraussichtlicher Implantationsort des Sensors<sup>[92]</sup>**

Um die Funktion des Sensors zu gewährleisten muss das Hydrogel einige essentielle Anforderungen erfüllen, wobei die größte Herausforderung die hohe Kaliumsensitivität und –selektivität im Konzentrationsbereich von ca. 3-7 mM Kalium insbesondere gegenüber Natriumionen (ca. 140 mM Natrium im Blut) und anderen Querempfindlichkeiten bei ca. 37°C Körpertemperatur ist. Weitere spezielle Anforderungen an das Hydrogel sind:

- Hohe Reproduzierbarkeit und Reversibilität der Kaliumdetektion
- Temperaturstabilität
- Verarbeitung und Funktion im Mikrosystem
- Sterilisationsbeständigkeit bei z.B. Sterilisation durch Autoklavierung
- Hohe Langzeitstabilität (>1 Jahr)
- Hohe Biokompatibilität ohne Freisetzung von toxischen Substanzen

Entsprechend der gesetzten Ziele basiert das Konzept der vorliegenden Arbeit auf der schrittweisen Entwicklung eines Polymerhydrogels, welches entsprechend Abbildung 3.3 die Signalumwandlung eines molekularen Signals wie der Kaliumionenkonzentration in ein physikalisches Signal durchführt. Die essentiellen Bausteine dieser Funktion sind die Erfassung des molekularen Signals und somit die Erfassung der Kaliumionenkonzentration bzw. der Änderung der Kaliumionenkonzentration, sowie die eigentliche Signalumwandlung mittels eines Transducer, welcher das Signal der Erfassung soweit verstärkt, dass letztendlich ein physikalisches Signal vom *in vivo* Sensor ausgegeben werden kann.



**Abbildung 3.3: Konzept der Signalumwandlung**

Generell sind Hydrogele dreidimensionale Polymernetzwerke, welche bedingt durch ihre Funktionalgruppen zur Wasseraufnahme bzw. Quellung neigen.<sup>[13]</sup> Diese Quellung wird durch die elastischen Rückstellkräfte des polymeren Netzwerkes begrenzt. Eine Änderung der Affinität der jeweiligen Funktionalgruppen gegenüber Wasser durch einen äußeren Einfluss wie eine pH-Wert- oder Temperaturänderung zieht zudem eine Änderung des Quellgrades mit sich. In einem limitierten Volumen resultiert daraus eine Änderung des Quelldrucks.<sup>[89]</sup> Diese Tatsache ist eine essentielle Grundlage des vorliegenden Konzepts, wobei sich das Hydrogel im *in vivo* Sensor in einer Quelldruckkammer mit einem limitierten Volumen befindet, wo es in Kontakt mit einem Drucksensor (Abbildung 3.1) steht, welcher die Änderung des Quelldrucks als physikalisches Signal misst.

Hinsichtlich des Bausteins der Erfassung sind insbesondere Funktionalgruppen von Bedeutung, welche einen Analyten selektiv binden. Im Falle von Metallionen, wie Kaliumionen, sind vor allem Kryptanden wie beispielsweise Kronenether geeignet. Die Menge an gebundenem Wasser pro Kryptand ist zwischen dem freien Zustand und dem mit Metallionen komplexierten Zustand erheblich unterschiedlich. Je nach Kryptand kommt es mit entsprechenden Metallionen zur Bildung eines 1:1-Komplexes, welcher mit einer erhöhten Quellung einhergeht, oder aber zur Bildung

eines 2:1-Komplexes, was eine verringerte Quellung mit sich ziehen kann (vgl. Kapitel 2.1.3). Eine deutliche Verstärkung dieses Effekts ist durch den kombinierten Einbau weiterer Funktionalgruppen möglich, welche gänzlich andere Wechselwirkungen mit Wasser aufweisen, wodurch ein Material mit einem kritischen Phasenübergang erhalten werden kann.<sup>[22]</sup> Mit der geeigneten Zusammensetzung dieses Hydrogels und den je nach Funktionalgruppen entsprechenden Umgebungsbedingungen (z.B. pH-Wert oder Temperatur) kommt es mit der Bindung des Metallions zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen der Affinität zur Wasseraufnahme bzw. –abnahme, wodurch bereits minimale Veränderungen der vorherrschenden Metallionenkonzentration wesentliche Quellgradänderungen hervorrufen.<sup>[13,28]</sup> Eine effektive Verstärkung kann hier in Copolymeren mit Poly(N-Isopropylacrylamid), wobei entsprechende Copolymere eine LCST von etwa 33°C<sup>[82]</sup> besitzen, erreicht werden (vgl. Abbildung 2.8).<sup>[82,93]</sup>

Hinsichtlich des gegenwärtigen Stands der Forschung wurden zwar in den letzten Jahrzehnten bereits einige Studien zur selektiven Bindung von Metallionen an Polymeren mit Kronenethergruppen<sup>[45]</sup> und an Copolymeren mit einer LCST<sup>[94]</sup> durchgeführt, jedoch fand die Forschung hinsichtlich entsprechender dreidimensionaler Polymernetzwerke überwiegend seit dem letzten Jahrzehnt statt.<sup>[31,95-97]</sup> Der selektive Nachweis von Kalium konnte im physiologisch relevanten Konzentrationsbereich bei 37°C und in Gegenwart von Natriumionen ebenfalls bereits ermöglicht werden, allerdings erfolgte die Detektion dabei über die Änderung der optischen Eigenschaften von photonischen Kristallen.<sup>[98]</sup>

Der erste Schritt des vorliegenden Konzepts ist die Synthese eines Hydrogelprototyps um anhand dessen die weitere Optimierung durchführen zu können und um den weiteren Projektpartnern Material zur Entwicklung der Sensorik und Fluidik des *in vivo* Sensors zur Verfügung zu stellen. Poly(N-Isopropylacrylamid) eignet sich u.a. aufgrund seiner temperaturinduzierten Phasenseparation mit hoher Quellungsreversibilität und Autoklavierbarkeit (121°C, 3 bar) sowie seiner Unempfindlichkeit gegenüber einer Ethylenoxid Sterilisation als Basismaterial. Zudem besteht keine Gefahr hinsichtlich der Freisetzung toxischer Substanzen. Zur Entwicklung dieses Prototyps ist zunächst durch Variation der Anteile an Basismonomer und Vernetzer *N,N'*-Methylen-bis(acrylsäureamid) (MBAAm) eine geeignete Hydrogelzusammensetzung hinsichtlich hoher mechanischer Stabilität und gleichzeitig hohem Quellvermögen zu finden. Dabei ist zwischen beiden

Eigenschaften eine Balance zu finden, da eine zu hohe Stabilität durch zu starke Vernetzung das maximale Quellungsvolumen verringert und umgekehrt ein sehr hohes Quellungsvolumen eine geringere mechanische Stabilität mit sich zieht. Die Optimierung der Synthesebedingungen wird mittels Prüfung des Reaktionsumsatzes erreicht. Zu Beginn erfolgt die Synthese sowohl redox- als auch photo-initiiert um zu vergleichen welche Initiation am besten geeignet ist. Anschließend wird der entwickelte Prototyp mit Kronenethern als kaliumselektive Komponente copolymerisiert um die angestrebte Funktion der Kaliumdetektion zu gewährleisten. Dazu stehen mit 4-Acrylamidobenzo-18-Krone-6 (a18CE6), 4-Vinylbenzo-18-Krone-6 (v18CE6) und 4-Acrylamidobenzo-15-Krone-5 (a15CE5) (vgl. Abbildung 2.5) zunächst drei Kronenethertypen zur Verfügung, wobei die ersten beiden dem Ansatz der 1:1-Komplexierung und letzteres der 2:1-Komplexierung entsprechen (vgl. Abbildung 2.6 bzw. Abbildung 2.7). Zu Beginn werden beide Ansätze verfolgt und anhand der späteren Quellungsdaten entschieden, welcher Ansatz und welcher Kronenether am effektivsten und geeignet sind. Anhand dieser Quellungsdaten, wo gezielt die Kaliumselektivität und –sensitivität im physiologisch relevanten Konzentrationsbereich untersucht wird, erfolgt die weitere Optimierung des Hydrogels. Besonders entscheidend ist dabei die Gewährleistung der Funktionsweise gegenüber physiologisch relevanter Querempfindlichkeiten. Eine Erhöhung der Kaliumselektivität ist beim 2:1-Komplexierungsansatz mittels molekularer Prägung möglich. Die Kompensation des Einflusses kann möglicherweise auch mittels Copolymerisation mit Acrylamid (AAm) oder zwitterionischen Komponenten wie *N*-(3-Sulfopropyl)-*N*-(methacryloxyethyl)-*N,N*-dimethylammoniumbetain (SPE) und *N,N*-Dimethyl-*N*-(2-methacrylamidopropyl)-*N*-(3-sulfopropyl)ammoniumbetain (SPP) erreicht werden. Das Zusammenspiel der auftretenden repulsiven und attraktiven Wechselwirkungen folglich des anti-Polyelektrolyteffekts bewirken diese Kompensation. Aufgrund der jeweiligen funktionellen Gruppen wird diese Copolymerisation mit einer Erhöhung der Hydrophilie des Systems begleitet. Diese Tatsache wird im Konzept dieser vorliegenden Arbeit verwendet um die LCST des Hydrogels zu verschieben, damit die Funktion des Hydrogels auch bei den physiologisch relevanten Temperaturbedingungen gegeben ist. Für die Anwendung im humanen Metabolismus wird eine LCST im Bereich um 37°C angestrebt, während für Tierversuche in Schweinen eine LCST um 39°C nötig ist. Mittels Quellungsdaten ist

herauszufinden welches Comonomer und welche Anteile an entsprechendem Comonomer zur Kompensation des Einflusses der Querempfindlichkeiten und zur Verschiebung der LCST geeignet sind, um die weitere Optimierung des Hydrogels durchzuführen. Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass eine zu hohen Hydrophilie mit dem Verlust der LCST und somit der Transducerfunktion einhergeht. Parallel zur Hydrogeloptimierung wird mit dem gesamten Projektkonsortium an der Entwicklung eines Hydrogeltestplatzes gearbeitet, welcher im Laufe der vorliegenden Arbeit zur Verfügung stehen sollte, um Quelldruckmessungen durchzuführen. Dabei soll die Übertragung der Quellungseigenschaften in ein Quelldrucksignal und somit die Prüfung und Optimierung der eigentlichen Signalumwandlung erfolgen.

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Chemikalien und Material

Hinsichtlich der Reinheit der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien, handelt es sich ausschließlich um p.a.-Ware bzw. absolutierte Lösungsmittel, wobei eine entsprechende detaillierte Auflistung sämtlicher Reagenzien und Lösungsmittel neben den jeweiligen Herstellern und der bezogenen Reinheit dem Anhang zu entnehmen ist.

Vor der Verwendung des Monomers NIPAAm zur Hydrogelsynthese erfolgte dessen Umkristallisation in *n*-Hexan zur Entfernung des zur Stabilisierung enthaltenen Polymerisationsinhibitors 4-Methoxyphenol (MEHQ). Hierzu wurden je nach Bedarf 60 g Chargen an NIPAAm in 600 mL *n*-Hexan gelöst und für 20 min bei 50 °C gerührt. Nach der anschließenden Abkühlung der Lösung auf Raumtemperatur erfolgte die Separation des dabei ausfallenden kristallinen NIPAAm mittels Büchnertrichter während einer Vakuumfiltration. Nach abschließender Trocknung unter Vakuum wurde das gereinigte Monomer kühl und verdunkelt gelagert. Die Verwendung aller weiteren Chemikalien erfolgte ohne zusätzliche Aufreinigung.

Bei Gebrauch von Wasser wurde ausschließlich deionisiertes Wasser mit einem Widerstand von 18 M $\Omega$  verwendet, welches mittels Reinigung in einem Milli-Q<sup>®</sup> System der Firma Millipore Corporation (Bedford, Massachusetts, USA) erhalten wurde.

#### 4.1.1 Nomenklatur und Komposition der Hydrogele

Die im Folgenden erläuterte und verwendete Nomenklatur der Hydrogele basiert auf der jeweiligen Zusammensetzung eines Hydrogels, und entspricht somit jener in vorangegangenen Arbeiten definierten Nomenklatur. Hierbei wird zwischen mehreren Hydrogeltypen wie beispielsweise den klassischen oder den ionen-responsiven Hydrogelen unterschieden.

##### 4.1.1.1 Kompositionen klassischer Hydrogele

Als klassische Hydrogele sind hier jene Materialien definiert, die sich lediglich aus dem Basismonomer NIPAAm (M) und dem als Vernetzerkomponente (DC) fungierenden Monomer MBAAM zusammensetzen, und somit keine weitere funktionale Komponente besitzen. Die während dieser Arbeit synthetisierten



Kompositionen dieser klassischen temperatur-responsiven, und hier zugleich als Referenzmaterialien verwendeten, Hydrogele sind in nachfolgender Tabelle 4.1 aufgelistet, wobei die aufgeführte Hydrogelbezeichnung neben den enthaltenen Komponenten auch die jeweils anteiligen Mengen in Gewichtsprozent (w%) angibt. Der Anteil an Basismonomer M von beispielsweise 10 w% ( $\rightarrow$ M10) bezieht sich dabei generell auf die Masse des Lösungsmittels und somit auf die Gesamtansatzgröße. Abweichend dazu bezieht sich die eingesetzte Menge des Vernetzermomomers von beispielsweise 5 w% ( $\rightarrow$ DC05) auf die jeweilige Monomermasse M.

**Tabelle 4.1: Klassische Hydrogelkompositionen**

Hydrogel	M	DC	
	[w%] <sup>a</sup>	[w%] <sup>a</sup>	[w%] <sup>b</sup>
M10DC05	10	0,5	5
M10DC02	10	0,2	2
M15DC05	15	0,5	5
M15DC02	15	0,2	2

<sup>a</sup> Massenanteil bezogen auf die Lösungsmittelmasse  
<sup>b</sup> Massenanteil bezogen auf die Monomermasse

#### 4.1.1.2 Kompositionen klassischer Hydrogele mit weiterem Comonomer

Basierend auf der klassischen Hydrogelkomposition M10DC05 erfolgte im Zuge der weiteren Hydrogelfunktionalisierung, die partielle Substitution des Basismonomers M durch die entsprechende Menge eines hydrophileren Comonomers (M') wie AAm, SPP oder SPE (z.B. 9 w% M und 1 w% M'  $\rightarrow$  M09M'01). Aufgrund der damit einhergehenden Reduzierung der Schärfe des Phasenübergangs wurde abgesehen von den ersten Vorversuchen überwiegend ein maximaler Comonomeranteil M' von zunächst 10 w% bezogen auf die Summe der Monomer- und Comonomermasse verwendet. Die Auflistung der einzelnen Kompositionen zeigt Tabelle 4.2.

**Tabelle 4.2: Hydrogele mit zusätzlichem Comonomer**

Hydrogel	M'	M + M'	M	M'		DC	
		[w%] <sup>a</sup>	[w%] <sup>a</sup>	[w%] <sup>a</sup>	[w%] <sup>b</sup>	[w%] <sup>a</sup>	[w%] <sup>b</sup>
M05M'05DC05	AAm	10	5	5	50	0,5	5
M07M'03DC05	AAm	10	7	3	30	0,5	5
M09M'01DC05	AAm	10	9	1	10	0,5	5
M9,2M'0,8DC05	AAm	10	9,2	0,8	8	0,5	5
M09M'01DC05	SPE	10	9	1	10	0,5	5
M9,1M'0,9DC05	SPE	10	9,1	0,9	9	0,5	5
M9,1M'0,9DC05	SPP	10	9,1	0,9	9	0,5	5
M8,8M'1,2DC05	SPP	10	8,8	1,2	12	0,5	5

<sup>a</sup> Massenanteil bezogen auf die Lösungsmittelmasse<sup>b</sup> Massenanteil bezogen auf die Summe der Monomer- und Comonomermasse

#### 4.1.1.3 Kompositionen Kronenether-funktionalisierter Hydrogele

Neben den Referenzgelen wurden auch Hydrogele mit einem zusätzlichen Kronenether funktionalisiert, welche die kalium-selektive Eigenschaft des Hydrogelmaterials gewährleisten soll. Zu diesem Zweck wurden mit v18CE, a15CE und a18CE drei unterschiedliche Kronenether Comonomere (CE) in variierenden Massenanteilen wie beispielsweise 10 w% (→CE10) bezogen auf die Summe der Monomer- und Comonomermasse (M + M') hinzugefügt. Daraus ergeben sich die in Tabelle 4.3 dargestellten Hydrogelkompositionen.

**Tabelle 4.3: Kronenether-funktionalisierte Hydrogele**

Hydrogel	M'	CE	M + M'	M	M'		DC		CE	
			[w%] <sup>a</sup>	[w%] <sup>a</sup>	[w%] <sup>a</sup>	[w%] <sup>b</sup>	[w%] <sup>a</sup>	[w%] <sup>b</sup>	[w%] <sup>a</sup>	[w%] <sup>b</sup>
M10DC05CE10	-	v18CE	10	1	-	-	0,5	5	1	10
M10DC05CE10	-	a15CE	10	1	-	-	0,5	5	1	10
M10DC05CE10	-	a18CE	10	1	-	-	0,5	5	1	10
M10DC05CE20	-	a18CE	10	1	-	-	0,5	5	2	20
M10DC05CE30	-	a18CE	10	1	-	-	0,5	5	3	30
M09M'01DC05CE10	AAm	a15CE	10	9	1	10	0,5	5	1	10
M9,2M'0,8DC05CE10	AAm	a15CE	10	9,2	0,8	8	0,5	5	1	10
M9,1M'0,9DC05CE10	SPP	a15CE	10	9,1	0,9	9	0,5	5	1	10
M8,8M'1,2DC05CE10	SPP	a15CE	10	8,8	1,2	12	0,5	5	1	10

<sup>a</sup> Massenanteil bezogen auf die Lösungsmittelmasse<sup>b</sup> Massenanteil bezogen auf die Summe der Monomer- und Comonomermasse

#### 4.1.1.4 Kompositionen Kronenether-funktionalisierter geprägter Hydrogele

Für die Hydrogelkomposition M10DC05CE10 mit a15CE wurde des Weiteren ein Ansatz der molekularen Prägung verfolgt, wobei als Templat fungierende Kaliumionen in Form von Kaliumnitratlösung bzw. Kaliumchloridlösung (20 mmol/L oder 40 mmol/L) im Überschuss eingesetzt wurden. Dieser Überschuss ist gleichzeitig ausreichend gering, um die Bildung von 1:1-Komplexen aufgrund der Anwesenheit von Kaliumionen zu vermeiden. Entsprechende geprägte Hydrogele werden im Folgenden als M10DC05CE10\* (siehe Tabelle 4.4) definiert.

**Tabelle 4.4: Kronenether-funktionalisierte Hydrogele mit Prägung**

Hydrogel	M'	Templat	M + M'	M	M'		DC		CE	
			[w%] <sup>a</sup>	[w%] <sup>a</sup>	[w%] <sup>a</sup>	[w%] <sup>b</sup>	[w%] <sup>a</sup>	[w%] <sup>b</sup>	[w%] <sup>a</sup>	[w%] <sup>b</sup>
M10DC05CE10*	-	20 mM KNO <sub>3</sub>	10	1	-	-	0,5	5	1	10
M10DC05CE10*	-	40 mM KNO <sub>3</sub>	10	1	-	-	0,5	5	1	10
M10DC05CE10*	-	20 mM KCl	10	1	-	-	0,5	5	2	20
M10DC05CE10*	-	40 mM KCl	10	1	-	-	0,5	5	3	30
M09M'01DC05CE10*	AAm	20 mM KNO <sub>3</sub>	10	9	1	10	0,5	5	1	10
M9,2M'0,8DC05CE10*	AAm	20 mM KNO <sub>3</sub>	10	9,2	0,8	8	0,5	5	1	10
M9,1M'0,9DC05CE10*	SPP	20 mM KNO <sub>3</sub>	10	9,1	0,9	9	0,5	5	1	10
M8,8M'1,2DC05CE10*	SPP	20 mM KNO <sub>3</sub>	10	8,8	1,2	12	0,5	5	1	10

<sup>a</sup> Massenanteil bezogen auf die Lösungsmittelmasse

<sup>b</sup> Massenanteil bezogen auf die Summe der Monomer- und Comonomermasse

\* Mittels Salzzusatz geprägte Gele

## 4.2 Synthese von Hydrogelen

Zur Darstellung von Hydrogelen wurden mit der eingangs erläuterten photo- bzw. redox-initiierten freien radikalischen Copolymerisation zwei unterschiedliche Varianten angewandt und miteinander verglichen. Die Wahl der einzelnen Parameter basiert dabei auf den Ergebnissen und Erfahrungen vorangegangener Arbeiten, wobei in Abhängigkeit der eingesetzten Kronenether, und dessen spezifischen Eigenschaften, die Notwendigkeit der Anpassung einiger Syntheseparameter bestand.

### 4.2.1 Synthese von Hydrogelen via Redoxinitiation

#### 4.2.1.1 Vorausgehende Löslichkeitsexperimente

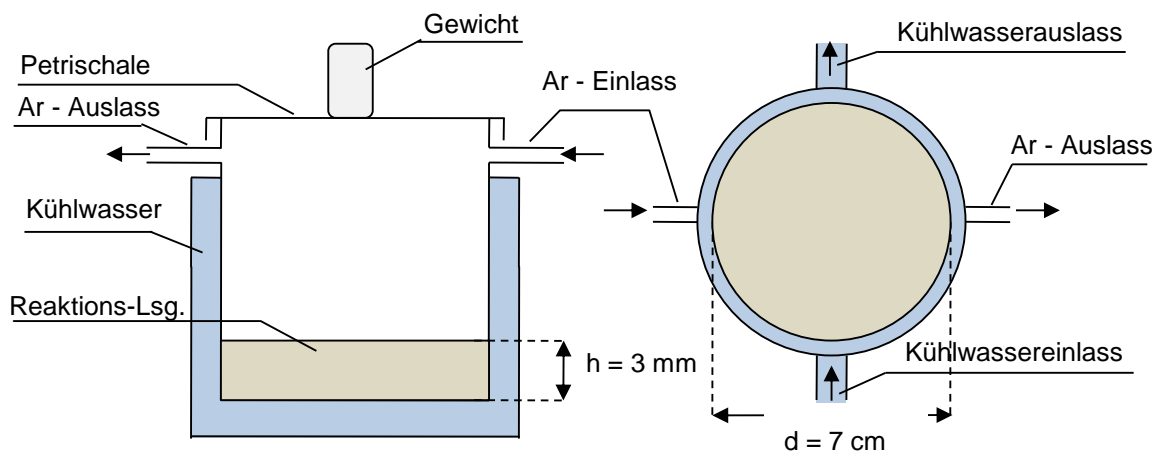
Bedingt durch die ungenügende Löslichkeit des Kronenethers v18CE in Wasser wurde bereits in vorangegangenen Arbeiten ein Wasser/THF Gemisch im Verhältnis 4:1 zur Synthese entsprechender Hydrogelmateriale eingesetzt. Hinsichtlich der angestrebten Anwendung in diagnostischen Implantaten stellt das, als medizinisch bedenklich eingestufte, Lösungsmittel THF eine unerwünschte Komponente dar, was die Untersuchung der lösungsmittelabhängigen Löslichkeit des v18CE und der weiteren Kronenether initiierte. Dazu wurden unterschiedliche kommerzielle Lösungsmittel und Mischungsverhältnisse eingesetzt und anschließend hinsichtlich der Güte der Löslichkeit bewertet.

#### 4.2.1.2 Redoxinitiierte Synthese von Hydrogelen

Basierend auf den Resultaten der Löslichkeitsexperimente wurden zunächst die benötigten Monomerlösungen hergestellt, indem je nach gewünschter Hydrogelkomposition (vgl. 4.1.1) die entsprechenden Mengen an Basismonomer (NIPAAm), Vernetzer (MBAAm), weiterem Comonomer (AAm, SPE oder SPP) und Kronenether (v18CE, a15CE oder a18CE) eingewogen und in zunächst 9 mL des jeweiligen Lösungsmittels für 15 min unter Rühren gelöst wurden. Während dieses Rührintervalls, und somit zeitnah vor Gebrauch, konnten die zur Redoxinitiation benötigten Lösungen an TEMED (69,3 mg/mL) und APS (17,3 mg/mL) entsprechend einem Verhältnis TEMED:APS von 4:1 präpariert werden. Die nun homogen durchmischte Monomerlösung wurde anschließend zwecks Vorkühlung in 15 °C kaltes Wasser getaucht und für weitere 15 min unter Rühren mit Argon begast, um den für die freie radikalische Polymerisation potentiell als inhibierend wirkenden

Sauerstoff aus der Lösung zu entfernen. Im nächsten Schritt folgte unter weiterhin andauerndem Rühren und Begasen die Hinzugabe von jeweils 0,5 mL der zuvor präparierten TEMED- bzw. APS-Lösung in einem zeitlichen Abstand von 1 min. Nach 30 s des Homogenisierens wurde die Reaktionsmischung zügig unter Argongegenstrom in das eigens angefertigte Reaktionsgefäß (Abbildung 4.1) überführt. Dabei handelt es sich um ein zylindrisches Reaktionsgefäß aus Glas mit Kühlmantel und entsprechendem Ein- und Auslass für Gas bzw. Kühlmedium, was die kontinuierliche Kühlung und Begasung ermöglicht. Der Innendurchmesser von 7 cm bewirkt bei einem Ansatz von 10 mL Monomerlösung eine Hydrogeldicke von ca. 3 mm.

Die Polymerisation fand über einen Zeitraum von 24 h statt, wobei über die ersten 2 h ein leichter Argonstrom und über die weiteren 22 h eine abgeschlossene Argonatmosphäre eingestellt wurden. Des Weiteren fand eine konstante Temperierung des Reaktionsgefäßes auf 15 °C mittels Kälte-Umwälzthermostaten F25-HE der Firma Julabo (Seelbach, Deutschland) statt. Durch die Parallelschaltung von drei Reaktionsgefäßen, konnten nach diesem Verfahren innerhalb von 24 h drei Hydrogelansätze umgesetzt werden.



**Abbildung 4.1: Reaktionsgefäß zur Hydrogelsynthese (rechts: Querschnitt, links: Draufsicht)**

Nach der Reaktionszeit von 24 h wurde das jeweilige Hydrogel dem Reaktionsgefäß entnommen und für die anschließende Waschprozedur in 200 mL Wasser überführt und für 24 h auf einem Laborshaker der Firma Heidolph Instruments GmbH (Schwabach, Deutschland) bei 100 rpm platziert, um nicht kovalent gebundene Monomer- oder Polymerrückstände herauszuwaschen. Im 24 h Takt wurde das Waschwasser gewechselt und mittels TOC-Analyse geprüft, wobei die Wiederholung

dieses Waschvorgangs erfolgte, bis ein TOC-Wert von  $<1$  mg/L vorlag, was nach etwa fünf Waschzyklen der Fall war.

#### 4.2.1.3 Redox-initiierte Synthese von Hydrogelen in Titanzylindern

Zwecks späterer Adaption des Hydrogels in das diagnostische Implantatsystem sollten testweise Hydrogelzylinder in einem, der späteren Anwendung entsprechenden, Volumen hergestellt und charakterisiert werden. Hierzu stellte die Firma Biotronik hohle Titanzylinder mit einem Innendurchmesser von 2,26 mm und einer Höhe von 2 mm bzw. 5 mm bereit.

Aus wirtschaftlichen Gründen wurden Titanzylinder unterschiedlicher Reinheit des Titanmaterials bereitgestellt, um ggf. auftretende Einflüsse der Zusammensetzung des Zylindermaterials (Tabelle 4.5) auf die Hydrogelsynthese bzw. die Hydrogeleigenschaften zu untersuchen.

**Tabelle 4.5: Zusammensetzung des Titanmaterials**

Titan-Typ	Ti [%]	Al [%]	V [%]	Fe [%]	O [%]
Grade 1	99,7	-	-	0,2	$<0,1$
Grade 2	99,6	-	-	0,25	$<0,15$
Grade 5	89,0	6	4	0,4	0,2

Alle enthalten Spuren von H, N, C mit je  $<0,01$  %

Zur Durchführung der Synthese wurde die Monomerlösung analog zu 4.2.1.2 hergestellt und nach der Zugabe der Initiationsreagenzien auf mehrere, auf einer Teflonoberfläche platzierte, Titanzylinder verteilt, wobei jeweils Volumina an Reaktionsmischung von  $8\ \mu\text{L}$  bzw.  $20\ \mu\text{L}$  pipettiert wurden. Während dieses Vorgangs befand sich diese Teflonoberfläche samt Titanzylinder unter Kühlung und Argonatmosphäre in einem der zuvor beschriebenen Reaktionsgefäße, jedoch konnte der direkte Kontakt zwischen Reaktionsmischung und Kühlung unter diesen Bedingungen nicht gewährleistet werden.

Beim anschließenden Waschprozess wurden 20 Titanzylinder samt Hydrogel in 20 mL Waschwasser gegeben, um bei der späteren TOC-Analyse im Bestimmungsbereich zu liegen.

## 4.2.2 Synthese von Hydrogelen via Photoinitiation

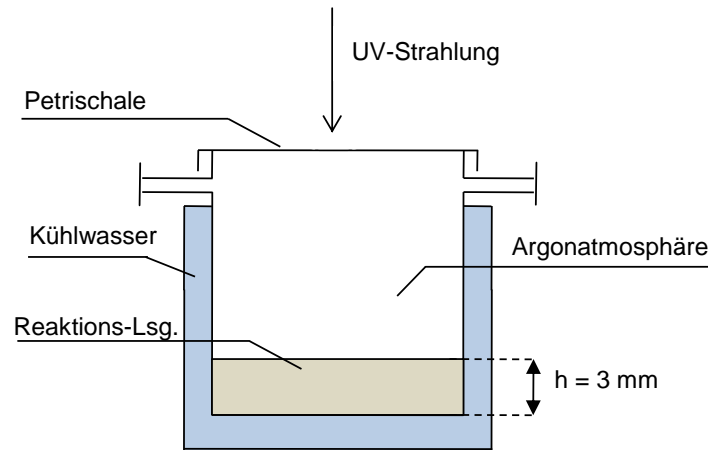
### 4.2.2.1 Wahl des geeigneten Photoinitiators

Weitestgehend konnten die Parameter der photo-initiierten Hydrogelsynthese vorangegangener Arbeiten für die vorliegende Aufgabenstellung übernommen werden. Aufgrund der Tatsache, dass hier zusätzlich makrocyclische Comonomere mit spezifischen Löslichkeiten und Absorptionsverhalten zum Einsatz kamen, waren mehrere kommerziell verfügbare Photoinitiatoren (siehe 5.1.2.1) hinsichtlich ihrer Eignung zu prüfen.

Hierzu wurden Löslichkeitsversuche dieser Photoinitiatoren in den relevanten Lösungsmitteln durchgeführt und mittels UV/VIS-Spektrometer (Varian, Cary 50 Probe, Santa Clara, USA) die Absorptionsspektren aufgenommen und anschließend mit jenen der makrocyclischen Comonomere verglichen.

### 4.2.2.2 Photo-initiierte Synthese von Hydrogelen

Zunächst erfolgte die Herstellung der Monomerlösung weitestgehend analog zur redox-initiierten Reaktion nach 4.2.1.2 mit dem Unterschied, dass alle benötigten Komponenten inklusive des verwendeten Photoinitiators (2 w% bezogen auf die eingesetzte Monomermasse) direkt in 10 mL Lösungsmittel gelöst wurden. Nachdem diese Reaktionsmischung ebenfalls über 15 min bei 15 °C unter Argonbegasung rührte, wurde sie in ein entsprechendes Reaktionsgefäß überführt, welches in einer UV-Box (UVAPrint, Dr. Hönle AG, Gräfelfing, Deutschland) unterhalb einer UV-Lampe platziert war. In ersten Synthesen wurde die Temperatur der Reaktionsgefäßkühlung zwecks Parameteroptimierung variiert, für die überwiegende Zahl an Synthesen jedoch auf 8 °C festgesetzt. Nach der Abdeckung des Gefäßes mit einer als Wellenlängenfilter fungierenden Petrischale ( $\lambda \leq 270$  nm) folgte die Exposition mit UV-Strahlung einer Intensität von 31-33 mW/cm<sup>2</sup> über eine Belichtungsdauer von 15 min. Anschließend wurde das Hydrogel bis zum Erreichen der Raumtemperatur ruhen gelassen und dem Waschprozess (analog 4.2.1.2) zugeführt. Der schematische Aufbau der Hydrogelsynthese unter UV-Bestrahlung ist nachfolgender Abbildung 4.2 zu entnehmen.



**Abbildung 4.2: Reaktionsgefäß bei Verwendung von UV-Bestrahlung**

### **4.2.3 Trocknung und weitere Verarbeitung von Hydrogelen**

Nach dem, der Synthese anschließenden, Waschprozess wurden die Hydrogele in Wasser und bei Raumtemperatur gelagert, oder ggf. für die jeweiligen Charakterisierungsmethoden weiterverarbeitet. Hierzu erfolgte generell das herausstanzen von Hydrogelstanzlingen eines Durchmessers von 10 mm mittels eines entsprechenden Locheisens. Je nach leicht variierender Form des zuvor verwendeten Reaktionsgefäßes wurden dabei Hydrogeldicken von ca. 2 mm bis ca. 3,5 mm erhalten.

#### **4.2.3.1 Trocknung von Hydrogelen**

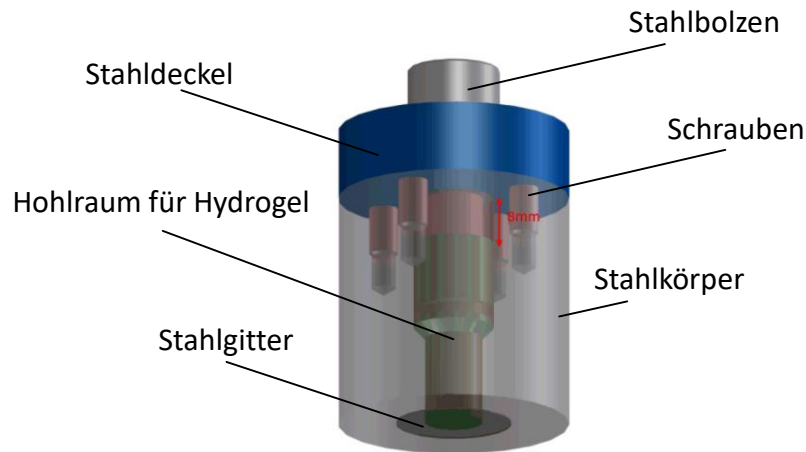
Im Rahmen dieser Arbeit erfolgten die Anwendung und der Vergleich zweier unterschiedlicher Trocknungsmethoden hinsichtlich der Trocknung von Hydrogelstanzlingen. Überwiegend fand die Lyophilisierung mittels Gefriertrockner Alpha 1-4 der Firma Martin Christ (Osterode am Harz, Deutschland) statt, wobei zunächst für 1 h das Einfrieren bei  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  und anschließend die Sublimationstrocknung für 24 h bei  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  und 0,22 mbar erfolgte. Als zweites Trocknungsverfahren wurde die Vakuumtrocknung mittels Vakuumofen für 24 h bei  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  gewählt.

#### **4.2.3.2 Weiterverarbeitung zu Hydrogelgranulat**

Zur Bestückung des Hydrogelttestplatzes und des späteren Implantats mit Hydrogelmaterial, wurde u.a. Hydrogelgranulat als alternative Variante gewählt. Zu diesem Zweck wurde in Kooperation mit dem Unternehmen Biotronik ein



Zerkleinerungsinstrument ähnlich eines Fleischwolfes entwickelt. Der schematische Aufbau dieses sogenannten „Gelwolfes“ ist in nachfolgender Abbildung 4.3 dargestellt.



**Abbildung 4.3: Schematischer Aufbau der Vorrichtung zur Zerkleinerung von Hydrogelen<sup>[92]</sup>**

Entsprechend der Höhe des Gelwolfes wurde dieser mit ungetrockneten Hydrogelstanzlingen befüllt, verschlossen und mittels Drehmomentschlüssel und einem Drehmoment von 2,5 Nm der Kolben heruntergedrückt, wodurch das Gelmaterial durch die 60 µm großen Maschen des Stahlgitters getrennt und gepresst wurde, und gleichmäßig winzige Hydrogelpartikel abgetrennt wurden. Nach einem anschließenden Trocknungsintervall im Vakuumofen für 24 h bei 60 °C wurde das gewünschte Hydrogelgranulat erhalten, welches für die weitere Lagerung oder die direkte Verwendung im Hydrogelttestplatz bereit war.

#### **4.2.4 Sterilisation von Hydrogelen**

Hinsichtlich der geplanten *in vivo* Anwendung in einem diagnostischen Implantat mussten Hydrogelproben einige ausgewählte Sterilisationsverfahren durchlaufen, und anschließend deren Einfluss auf die Hydrogeleigenschaften insbesondere des Quellungsverhaltens untersucht werden.

In Kooperation mit den Projektpartnern wurden die Autoklavierung/Dampfsterilisation, die Sterilisation mittels Ethylenoxid und die Überprüfung der Beständigkeit gegenüber Formaldehyd-Lösung durchgeführt.

#### **4.2.4.1 Dampfsterilisation**

Bei der Dampfsterilisation handelt es sich um einen Autoklavierungsprozess nach der Norm EN554, bei dem die Kondensation von Wasserdampf auf dem Sterilgut Energie für die Schädigung von Mikroorganismen liefert. Sie stellt eine ungiftige Methode ohne toxische Rückstände dar, die jedoch ausschließlich für thermostabile Materialien geeignet ist. Infolge der Sterilisation kann es aufgrund der Bedingungen (hohe Temperaturen, hohe Feuchtigkeit) unter Umständen zur Degradation organischer Moleküle oder zur Korrosion des zu sterilisierenden Materials kommen.

Die Sterilisation erfolgte an kronenether-haltigem Hydrogelmateriale, wobei diese lyophilisierten Proben über eine Autoklavierungsdauer von 20 Minuten einer Temperatur von 121 °C ausgesetzt waren. Anschließend folgte eine 30 minütige Trocknungsphase unter Vakuum. Die daraufhin durchgeführte Charakterisierung des Quellverhaltens geschah nach 4.3.4 über freie Quellungsmessungen.

Da laut Norm EN554 im sofortigen Anschluss an eine Dampfsterilisation die Verpackung des Sterilguts zu erfolgen hat, wurden Vergleichsexperimente unter analogen Bedingungen vom Kooperationspartner Biotronik in Erlangen durchgeführt, wobei die anschließende Verpackung des Sterilguts in Steribeuteln erfolgte. Die Charakterisierung des Quellverhaltens erfolgte wiederum an der Universität Essen.

#### **4.2.4.2 Sterilisation mittels Ethylenoxid**

Ein weiteres etabliertes Sterilisationsverfahren basiert auf der Verwendung von Ethylenoxid (EtO), und wird über die Norm EN550 definiert. EtO zeichnet sich durch ein hohes Permeationsvermögen, infolgedessen es verschiedene Kunststoffe durchdringen und in geschlossene Hohlräume gelangen kann, und ein intensives Reaktionsvermögen mit Sauerstoff aus. Seine sterilisierende Wirkung liegt in der irreversiblen Schädigung von Proteinen und somit dem Verlust der Stoffwechselaktivität von Mikroorganismen, sowie in der Inaktivierung von DNA/RNA durch Alkylierungsreaktionen. Da die EtO-Sterilisation auch an verpackten Produkten (z.B. in Blistern) vorgenommen werden kann, muss der Verpackungsprozess nicht zwingend steril erfolgen, was ein besonderer Vorteil gegenüber der Autoklavierung ist. Nachteilig sind der vergleichsweise weniger sichere Sterilisationserfolg gegenüber thermischen Verfahren, die toxischen und kanzerogenen Eigenschaften von EtO und die lange Entgasungszeit insbesondere bei Kunststoffen und Produkten mit großer Oberfläche.

Die Durchführung der EtO-Sterilisation erfolgte in Kooperation mit Biotronik in Berlin an in Sterilbeuteln verpackten lyophilisierten Hydrogelproben. Zu Beginn des Sterilisationsprozesses erfolgte über einen Zeitraum von zwei Stunden die Konditionierung, wobei die Aufwärmung bis zur Sterilisationstemperatur von 48 °C und die Einstellung einer relativen Luftfeuchte von 100 % (Feuchtigkeit zur Inaktivierung von Sporen) stattfanden. Anschließend wurde die zweistündige Sterilisation mit einem EtO-Sterilisationsdruck von 550-580 mbar durchgeführt. Nach der anschließenden Entfernung des EtO aus dem Sterilgut, mittels Luftwäsche über 7 h, erfolgte die Lagerung zur Entgasung über ca. zwei Tage.

Analog zu 4.2.4.1 fand die Charakterisierung der Quellungseigenschaften an der Universität Essen statt.

#### **4.2.4.3 Beständigkeitstest in Formaldehyd**

Eine weitere Variante ist die Niedertemperatur-Dampf-Formaldehyd-Sterilisation, wobei Wasserdampf mit einem Formaldehyd-Anteil von 3 % an der Oberfläche von zu sterilisierendem Material kondensiert und mit den Proteinen von Keimen über Alkylierung irreversible Verbindungen bildet, die diese Keime unwiderruflich verändern und somit schädigen, dass sie sich nicht mehr vermehren können.

Da diese Sterilisationsvariante lediglich eine Alternative zu anderen Verfahren darstellte, sollten zunächst ausschließlich Beständigkeitstest des Hydrogelmaterials in 3 %-iger Formaldehydlösung und die anschließende Charakterisierung der Quellungseigenschaften erfolgen. Das Experiment erfolgte über 24 h bei Raumtemperatur.

## 4.3 Charakterisierung der Hydrogele

### 4.3.1 Umsatzbestimmung der Synthese

Die Bestimmung des Umsatzes der Hydrogelsynthese erfolgte über das Waschwasser des an die Synthese anschließenden Waschprozesses nach 4.2.1.2. Hierzu fand die Analyse dieser Waschwasserproben mittels TOC-Analysator TOC-Vcpn der Firma Shimadzu Europa GmbH (Duisburg, Deutschland) hinsichtlich des gesamten organischen Kohlenstoffgehaltes (engl. *total organic carbon*, TOC) statt.

Die hier angewandte Methode beruht auf der vollständigen Oxidation des organisch gebundenen Kohlenstoffs zu Kohlenstoffdioxid ( $\text{CO}_2$ ), und dessen anschließender quantitativen Detektion. In Anwesenheit eines Katalysators erfolgt die thermische Oxidation bei etwa  $680\text{ }^\circ\text{C}$ .<sup>[99]</sup> Um eine Verfälschung des Messergebnisses zu vermeiden, wird dabei synthetische Luft, welche frei von  $\text{CO}_2$ , Kohlenstoffmonoxid ( $\text{CO}$ ) oder sonstigen kohlenstoffhaltigen Verbindungen ist, eingesetzt. Die quantitative Detektion erfolgt mit einem nicht-dispersen Infrarotdetektor (NDIR). Alternativ ist auch der Einsatz eines Leitfähigkeitsdetektors, eines Wärmeleitfähigkeitsdetektors oder, nach Reduktion zu Methan, eines Flammenionisationsdetektors möglich.<sup>[37]</sup> Aus der Fläche der detektierten Peaksignale wird mittels vorangegangener Kalibrationsmessung, die den Zusammenhang zwischen Peakfläche und Kohlenstoffgehalt beschreibt, die Gesamtheit des in der Analysenprobe enthaltenen Kohlenstoffs (engl. *total carbon*, TC) berechnet. Um ausschließen zu können, dass kein anorganisch gebundener Kohlenstoff einen Beitrag zum TOC-Wert liefert, wird das sogenannte Differenzverfahren angewandt, wobei mit Gleichung (3) der gemessene TC-Wert über Differenzbildung um die Gesamtheit des anorganisch gebundenen Kohlenstoffs (engl. *total inorganic carbon*, TIC) bereinigt wird. Dazu erfolgt die Messung des TIC-Wertes unter Zugabe von z.B. Salzsäure ( $\text{HCl}$ ), wodurch der anorganische Kohlenstoff in Form von  $\text{CO}_2$  ausgetrieben und detektiert werden kann.

$$C_{\text{TOC}} = C_{\text{TC}} - C_{\text{TIC}} \quad (3)$$

Mit  $C_{\text{TOC}}$ : TOC-Konzentration [ $\text{g L}^{-1}$ ]

$C_{\text{TC}}$ : TC-Konzentration [ $\text{g L}^{-1}$ ]

$C_{\text{TIC}}$ : TIC-Konzentration [ $\text{g L}^{-1}$ ]

Unter Berücksichtigung des eingesetzten Waschwasservolumens (200 mL je Waschzyklus) wurde mittels der erhaltenen TOC-Konzentration ( $C_{\text{TOC}}$ ) anhand Gleichung (4) die Gesamtmasse des ausgewaschenen Kohlenstoffs ( $m_{\text{TOC,Ges}}$ ) ermittelt, und anschließend mittels der gesamten Masse des in der Synthese eingesetzten Kohlenstoffs ( $m_C$ ), welcher sich aus den eingesetzten Kohlenstoffmassen der jeweiligen Monomere zusammensetzt (Gleichung (5)), anhand Gleichung (6) der Umsatz ( $X_C$ ) der Hydrogelsynthese berechnet.

$$m_{\text{TOC,Ges}} = \sum_{k=1}^n c_{\text{TOC,W}1} \cdot V_W + c_{\text{TOC,W}2} \cdot V_W \dots + c_{\text{TOC,W}n} \cdot V_W \quad (4)$$

$$m_C = m_{C,M} + m_{C,M'} + m_{C,DC} + m_{C,CE} + m_{C,I} \quad (5)$$

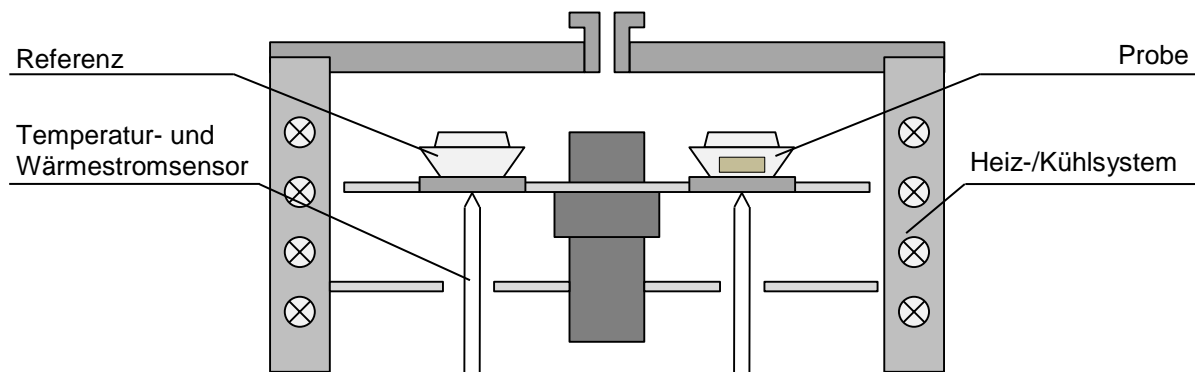
$$X_C = \frac{m_C - m_{\text{TOC,Ges}}}{m_C} \cdot 100\% \quad (6)$$

Mit	$m_C$ :	Gesamtmasse des eingesetzten Kohlenstoffs [g]
	$m_{C,M}$ :	Masse des eingesetzten Kohlenstoffs des Hauptmonomers [g]
	$m_{C,M'}$ :	Masse des eingesetzten Kohlenstoffs des Comonomers [g]
	$m_{C,DC}$ :	Masse des eingesetzten Kohlenstoffs des Vernetzers [g]
	$m_{C,CE}$ :	Masse des eingesetzten Kohlenstoffs des Kronenethers [g]
	$m_{C,I}$ :	Masse des eingesetzten Kohlenstoffs des Initiators [g]
	$m_{\text{TOC,Ges}}$ :	Gesamtmasse des ausgewaschenen Kohlenstoffs [g]
	$C_{\text{TOC,W}n}$ :	TOC im Waschwasser der Waschung n [ $\text{g L}^{-1}$ ]
	$V_W$ :	Volumen des Waschwassers [L]
	$X_C$ :	Umsatz des Kohlenstoffs [%]

#### 4.3.2 Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Die dynamische Differenzkalorimetrie (engl. *differential scanning calorimetry*, DSC) stellt eine zentrale Methode zur thermischen Analyse von endotherm bzw. exotherm verlaufenden Umwandlungsprozessen in Feststoffen und Flüssigkeiten dar, und kann somit zur Bestimmung von Umwandlungstemperaturen und Enthalpieänderungen eingesetzt werden. Dies ist insbesondere für die Untersuchung von TIPS-Prozessen in P(NIPAAm)-Hydrogelen und die Bestimmung der charakteristischen LCST von Interesse.<sup>[38,42,100]</sup>

Das zugrundeliegende Messprinzip beruht im Wesentlichen auf der Erfassung der Wärmeaufnahme bzw. Wärmeabgabe einer zu analysierenden Probe als Funktion der Temperatur in Relation zu einer Referenzprobe, welche generell aus einem leeren Aluminiumtiegel besteht. Der schematische Messaufbau der DSC ist in nachfolgender Abbildung 4.4 dargestellt.



**Abbildung 4.4: Schematischer Messaufbau der DSC**<sup>[41,101,102]</sup>

Beide Proben werden separat und mit gleicher konstanter Heizrate ( $\beta$ ) erwärmt, wobei durch temperaturinduzierte endotherme bzw. exotherme Umwandlungsprozesse des Probenmaterials Temperaturdifferenzen auftreten können, die wiederum durch eine entsprechende Erhöhung bzw. Verminderung des Wärmestroms ( $\dot{Q}$ ) kompensiert werden.<sup>[19,103]</sup> Diese aufgewendeten Wärmeströme lassen sich anschließend als Funktion der Zeit oder Temperatur zu den sogenannten DSC-Kurven bzw. Thermogrammen auftragen, anhand dessen Peaks verschiedene charakteristische Temperaturen entnommen werden können. Teilweise sind so Rückschlüsse auf die Phasenumwandlungstemperatur ( $T_{tr}$ ) möglich.

Die Temperatur des Peakmaximums ( $T_P$ ), ist als Punkt des maximalen Abstands zwischen dem gemessenen Kurvenverlauf und einer intrapolierten Basislinie (dem erwarteten DSC-Verlauf der Referenz) definiert, und hängt stark von der Masse sowie Dicke der Probe, ihrer thermischen Leitfähigkeit und der verwendeten Heizrate ab. Sie ist somit eine Funktion von Parametern, die nicht mit der „realen“ Phasenumwandlungstemperatur der Probe zusammenhängen, und kann daher nicht oder nur eingeschränkt zu deren akkurater Bestimmung eingesetzt werden.<sup>[100,104]</sup> Ebenfalls unzureichend lassen sich die den Peak begrenzende Anfangstemperatur ( $T_i$ ) und Endtemperatur ( $T_f$ ) bestimmen, welche den ersten bzw. letzten von der Basislinie abweichenden Messpunkt markieren. Dessen ungeachtet hängt die extrapolierte Onset-Temperatur (dt. Anfangstemperatur,  $T_e$ ) des Peaks

weniger von störenden probenspezifischen Parametern ab. Sie kann unter Konstruktion zweier Hilfslinien ermittelt werden, wobei die erste Hilfslinie durch eine lineare Extrapolation der vor dem Peak verlaufenden Basislinie konstruiert wird. Die zweite Hilfslinie verläuft entweder durch einen möglichst linearen Bereich der Peakanstiegsflanke oder wird als am Wendepunkt der Flanke liegende Tangente erzeugt. Die extrapolierte Onset-Temperatur wird anschließend aus dem Schnittpunkt beider Hilfslinien erhalten.<sup>[37,102,103]</sup>

Experimentell ist bei der Wahl der Heizrate noch zu berücksichtigen, dass es ggf. zu einer Verschiebung der Phasenumwandlungstemperatur ( $T_{tr}$ ) kommen kann. So kann eine hohe Heizrate zu einer entsprechenden Verschiebung zu hohen Temperaturen führen. Hingegen kann eine zu geringe Heizrate ein schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis liefern, wodurch u.U. die Onset-Temperatur weniger akkurat bestimmt werden kann.<sup>[100]</sup> Anhand des DSC-Peaks kann neben der Phasenumwandlungstemperatur auch die Phasenübergangsenthalpie ( $\Delta H_{tr}$ ) berechnet werden. Begründet durch den Betrieb der DSC bei konstantem Druck, ist der dabei in Relation zur Referenz zusätzlich aufgewandte positive oder negative Wärmestrom ( $\dot{Q}$ ) nach Gleichung (7) der Änderung der Enthalpie äquivalent.

$$\dot{Q} = \left( \frac{dQ}{dt} \right)_p = \frac{dH}{dt} \quad (7)$$

Mit  $\dot{Q}$ : Spezifischer Wärmestrom [ $\text{W g}^{-1}$ ]

$Q$ : Spezifische Wärmemenge [ $\text{J g}^{-1}$ ]

$H$ : Spezifische Enthalpie im Bereich des Phasenübergangs [ $\text{J g}^{-1}$ ]

Die der Umwandlungsenthalpie ( $\Delta H_{tr}$ ) entsprechende Fläche zwischen Peak und Basislinie kann mit Gleichung (8) durch Bilden des Integrals über die zusätzlich aufgewendeten spezifischen Wärmemengen ( $Q$ ) zwischen Beginn ( $t_i$ ) und Ende ( $t_f$ ) des Phasenübergangs bestimmt werden. Zusätzlich ist hier zu berücksichtigen, dass es bei einer Phasenumwandlung zu einer Änderung der Wärmekapazität ( $C_p$ ) der Probe kommen kann, wodurch ggf. ein Versatz der Basislinie bewirkt wird. Somit hat die Konstruktion der die Peakfläche begrenzenden Basislinie einen entscheidenden Einfluss auf die berechnete Umwandlungsenthalpie. Für diese Problematik sind aus der Literatur<sup>[102]</sup> verschiedene Ansätze bekannt, wobei die angewandte Methode in dieser Arbeit auf der Annahme einer linearen Änderung der Wärmekapazität basiert.

$$\Delta H_{tr} = \int_{t_i}^{t_f} \frac{dH}{dt} dt = \int_{t_i}^{t_f} Q \cdot dt \quad (8)$$

Mit  $\Delta H_{tr}$ : Spezifische Phasenübergangsenthalpie [ $J g^{-1}$ ]

$H_{tr}$ : Spezifische Enthalpie im Bereich des Phasenübergangs [ $J g^{-1}$ ]

$t_i$ : Initialzeitpunkt des LCST-Peaks [s]

$t_f$ : Endzeitpunkt des LCST-Peaks [s]

Des Weiteren besteht die Notwendigkeit die elektrischen Signale der im Verlauf der Messung aufgewendeten Wärmeströme mit Gleichung (9) umzuwandeln. Dies geschieht mittels eines für jedes DSC-Gerät spezifischen Proportionalitätsfaktors ( $K_{DSC}$ ), welcher durch die Kalibration des Messgeräts mit einer geeigneten Testsubstanz bestimmt werden.

$$\Delta H_{tr} = \int_{t_i}^{t_f} K_{DSC} \cdot \frac{U_{tr}}{dt} dt \quad (9)$$

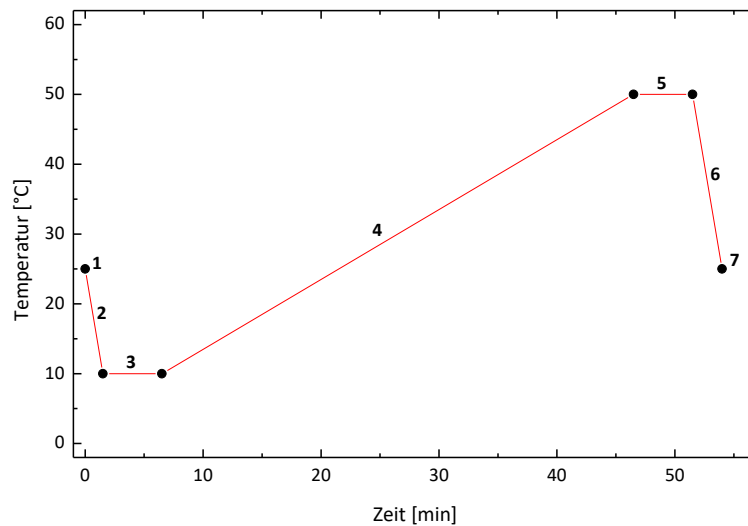
Mit  $K_{DSC}$ : Proportionalitätskonstante des DSC-Geräts [ $J V^{-1}$ ]

$U_{tr}$ : Spannungssignal im Bereich des Phasenübergangs [ $V g^{-1}$ ]

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das dynamische Differenzkalorimeter DSC 204 Phoenix mit TASC 414/3A controller und CC200L Kühlsystem der Firma Netzsch (Selb, Deutschland) zur Untersuchung der LCST von ausgewählten Hydrogelen eingesetzt. Dazu wurden zu untersuchendes Hydrogelmateriale zunächst für 48 h in Wasser equilibriert, und daraus anschließend Proben mit einem Durchmesser von 5 mm und einer Dicke von 1 - 2 mm mittels Lochzange und Skalpell präpariert, und jeweils mittig in einem 40  $\mu$ L Aluminiumtiegel (99,5 % Al; d = 6 mm) positioniert. Die Einwaage der 15 - 40 mg schweren Hydrogelproben erfolgte mittels Semimikrowaage Genius ME215P (Genauigkeit  $\pm 15 \mu$ g) der Firma Sartorius (Göttingen, Deutschland). Nach dem Versiegeln des Tiegels durch Verpressung mit einem Aluminiumdeckel wurde dieser im Probenraum auf einer Sensorplatte zentriert positioniert. Ein als Referenzprobe fungierender leerer versiegelter Aluminiumtiegel wurde ebenfalls zentral auf einer zweiten Sensorplatte platziert. Der Probenraum wurde anschließend verschlossen. Im Verlauf der Messung wurde Argon (Ar) als Inert- und Spülgas verwendet, während flüssiger Stickstoff ( $N_2$ ) als Kühlmedium eingesetzt wurde. Das angewandte Temperaturprogramm zur Untersuchung der



LCST ist in nachfolgender Abbildung 4.5 dargestellt, wobei sich eine detaillierte Auflistung der in den Temperaturintervallen 1 – 7 verwendeten Parameter in Tabelle 4.6 befindet. Folglich wurde für den Bereich des Phasenübergangs eine Heizrate von  $1 \text{ K min}^{-1}$  verwendet.



**Abbildung 4.5: DSC-Temperaturprogramm zur Untersuchung der LCST<sup>[41]</sup>**

Die Berechnung der Onset-Temperatur des Phasenübergangs und der Peakparameter (Peakmaximum, Halbwertsbreite, Peakhöhe usw.) erfolgte manuell mit der Software OriginPro 9.0G der Firma OriginLab (Northhampton, Großbritannien), während die Berechnung der Phasenübergangsenthalpie mit der DSC-Auswertesoftware Proteus der Firma Netzsch (Selb, Deutschland) durchgeführt wurde. Die Konstruktion der Basislinie erfolgte dabei durch lineare Interpolation zwischen der Anfangs- und Endtemperatur des Peaks.<sup>[41]</sup>

**Tabelle 4.6: DSC-Temperaturprogramm zur Untersuchung der LCST**

Nr.	Prozess	Zieltemperatur [°C]	Heizrate [°C min <sup>-1</sup> ]	Intervalldauer [min]
1	Start	25	0	-
2	dynamisch	10	-5	5
3	isotherm	10	0	5
4	dynamisch	50	1	40
5	isotherm	50	0	5
6	dynamisch	25	5	5
7	Ende	25	0	-

### 4.3.3 Oszillationsrheologie

Rheologische Untersuchungen liefern im Allgemeinen Informationen über das Fließ- bzw. Verformungsverhaltens eines Materials. Da P(NIPAAm)-Hydrogele während des TIPS-Prozesses einer Änderung ihres mechanischen Verhaltens unterliegen, stellen temperaturabhängige oszillative rheologische Experimente, sogenannte Dynamisch-mechanische Thermoanalysen (DMTA) eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der Phasenübergangstemperatur dar.<sup>[14,33,35,105]</sup>

Unter mechanischer Beanspruchung zeigen polymere Hydrogele sowohl viskoses (flüssigkeitsähnliches) als auch elastisches (festkörperähnliches) Verhalten, und werden daher als viskoelastisch bezeichnet. Um diese Eigenschaft quantifizieren zu können wird auf das Hydrogel eine geeignete Kraft ( $F$ ) ausgeübt und das resultierende Antwortsignal vermessen.<sup>[106,107]</sup> Bei oszillatorischen Rheologieexperimenten mit kontrollierter Deformation ( $\gamma$ ) (engl. *controlled shear deformation*, CSD) wird hierfür eine konstante Deformationsamplitude ( $\gamma_A$ ) bei einer konstanten Winkelfrequenz ( $\omega$ ) der Oszillation vorgegeben. Die hieraus resultierende Sinus-Funktion, sowie die durch das Rheometer in Abhängigkeit zur Probe erfasste Schubspannung ( $\tau$ ) bzw. Schubspannungsamplitude ( $\tau_A$ ) ergeben sich entsprechend der Gleichungen (10) und (11).<sup>[108]</sup>

$$\gamma(t) = \gamma_A \cdot \sin \omega t \quad (10)$$

$$\tau(t) = \tau_A \cdot \sin(\omega t + \delta) \quad (11)$$

Mit	$\gamma$ :	Deformation [Pa]
	$\gamma_A$ :	Deformationsamplitude [%]
	$\omega$ :	Winkelfrequenz [ $\text{rad s}^{-1}$ ]
	$t$ :	Zeit [s]
	$\tau$ :	Schubspannung [Pa]
	$\tau_A$ :	Schubspannungsamplitude [Pa]
	$\delta$ :	Phasenverschiebungswinkel [°]

Das von der Probe in Form einer wirkenden Schubspannung erzeugte Antwortsignal ist dabei um einen bestimmten Winkel ( $\delta$ ) gegenüber der vorgegebenen Funktion der Deformation phasenverschoben. Das Verhältnis beider Größen kann durch den komplexen Schubmodul ( $G^*$ ) beschrieben werden, welcher sich aus dem

Speichermodul ( $G'$ ) (Realteil) und dem Verlustmodul ( $G''$ ) (Imaginärteil) entsprechend Gleichung (12) zusammensetzt.<sup>[106,108]</sup>

$$G^* = G' + i \cdot G'' = \frac{\tau(t)}{\gamma(t)} = \frac{\tau^*}{\gamma^*} = \frac{\tau_A}{\gamma_A} \cdot e^{i \cdot \delta} \quad (12)$$

Mit  $G^*$ : Komplexer Schubmodul [Pa]  
 $G'$ : Speichermodul [Pa]  
 $G''$ : Verlustmodul [Pa]  
 $\tau^*$ : Komplexe Schubspannung [Pa]  
 $\gamma^*$ : Komplexe Deformation [%]

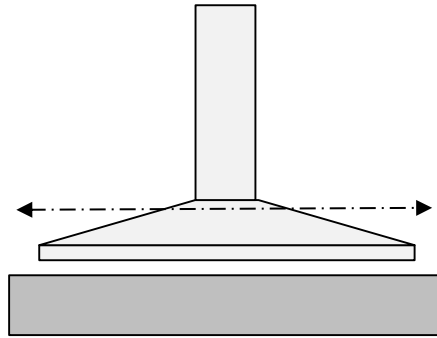
Nach Koeffizientenvergleich und Verwendung der Eulerschen Formel ergibt sich hieraus der Speichermodul sowie der Verlustmodul entsprechend der Gleichungen (13) bzw. (14).<sup>[106,108]</sup>

$$G' = \frac{\tau_A}{\gamma_A} \cdot \cos \delta \quad (13)$$

$$G'' = \frac{\tau_A}{\gamma_A} \cdot \sin \delta \quad (14)$$

Dabei ist der Speichermodul ein Maß für die von der Probe gespeicherte Deformationsenergie, welche bei Aufhebung der Kraft wiedergewonnen und zur Rückverformung verwendet werden kann. Demzufolge beschreibt der Speichermodul das elastische Verhalten des Materials, wobei eine Zunahme der mechanischen Festigkeit der Probe ein elastischeres Verhalten und somit eine Erhöhung von  $G'$  bewirkt. Hingegen beschreibt das Verlustmodul die von der Probe zur Deformation genutzte Energie, welche in Form von Wärme verloren geht bzw. dissipiert.<sup>[106-108]</sup>

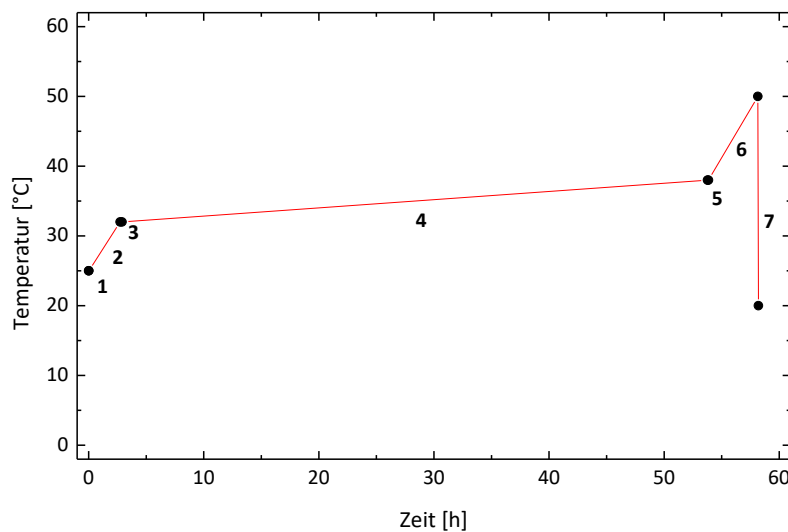
Eine typische Variante zur Durchführung rheologischer Experimente ist u.a. das Parallel-Platte-Messsystems, dessen schematischer Aufbau in der nachfolgenden Abbildung 4.6 dargestellt ist. Während die obere Geometrie typischerweise die Oszillationsbewegung ausführt, wird die untere Platte, über die auch die Heizung der Probe erfolgt, nicht bewegt.



**Abbildung 4.6: Schematischer Aufbau einer Parallel-Platten-Messanordnung des Rheometers**

Im Rahmen dieser Arbeit kam das Rheometers Physica MCR301 der Firma Anton Paar (Ostfildern, Deutschland) zum Einsatz. Für die eigentliche Messung wurden zuvor Hydrogelproben mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Dicke von ca. 2 bis 3,5 mm für 48 h in Wasser equilibriert. Anschließend erfolgte die Positionierung einer entsprechenden Probe auf der unteren planaren Plattengeometrie. Um im Verlauf der Messung ggf. auftretenden Austrocknungseffekten entgegenzuwirken, wurde die Probe mit ca. 10 mL Wasser umgeben. Daraufhin wurde die verwendete obere plane Plattengeometrie PP15/TG mit einem Durchmesser von 15 mm abgesenkt bis der Platte-Platte-Abstand einer Normalkraft ( $F_N$ ) von 2 N entsprach, die so ausgewählt wurde, dass die vermessenen Moduli sich unabhängig von der aufgezwungenen Kraft verhielten.<sup>[14]</sup>

Das Problem des Einflusses der Temperatur auf die Genauigkeit der Abstandsmessung wurde durch eine jeder Messung vorangegangene Kalibration der Geometrie mittels „TruGap“ Funktion des Gerätes umgangen, wobei die Messung des minimalen Abstandes zwischen beiden Platten („zero gap“) durchgeführt wurde.<sup>[108]</sup> Die temperaturabhängigen Messungen der Hydrogele erfolgten mit einer konstanten Kreisfrequenz ( $\omega$ ) von  $100 \text{ rad s}^{-1}$  und einer konstanten Deformationsamplitude ( $\gamma_A$ ) von 0,1 %. Das entsprechend gewählte Temperaturprogramm ist in nachfolgender Abbildung 4.7 dargestellt.



**Abbildung 4.7: Temperaturprogramm zur Untersuchung der LCST mittels Rheologie<sup>[41]</sup>**

Eine detaillierte Auflistung der einzelnen Temperaturintervalle befindet sich in der nachfolgenden Tabelle 4.7, wobei zusätzlich die jeweiligen Prozesse und die gewählten Heizraten aufgestellt sind. Für den Bereich des Phasenübergangs wurde eine Heizrate von  $0,002 \text{ K min}^{-1}$  verwendet. Außerdem ist zu beachten, dass die Anfangs- und Endtemperaturen der Intervalle 2 - 5 je nach Probenmaterial und erwarteter LCST variiert wurden, um den Bereich des Phasenübergangs besser erfassen zu können.

**Tabelle 4.7: Temperaturprogramm der rheologischen Messung zur Untersuchung der LCST**

Nr.	Prozess	Zieltemperatur [°C]	Heizrate [°C min <sup>-1</sup> ]	Intervalldauer [min]	Abtastezeit [min <sup>-1</sup> ]
1	Start	25	0	1	1
2	dynamisch	32	0,05	163	0,43
3	isotherm	32	0	10	1
4	dynamisch	38	0,002	3052	0,019
5	isotherm	38	0	5	1
6	dynamisch	50	0,05	257	0,058
7	Ende	20	10	3	1

Werden die beiden Module in Abhängigkeit der Kreisfrequenz (hier 0,1-100 rad/s bei einer konstanten Temperatur von 15 °C) aufgenommen, so können die Relaxationsprozesse und -zustände nach Abbildung 4.8 bestimmt werden.

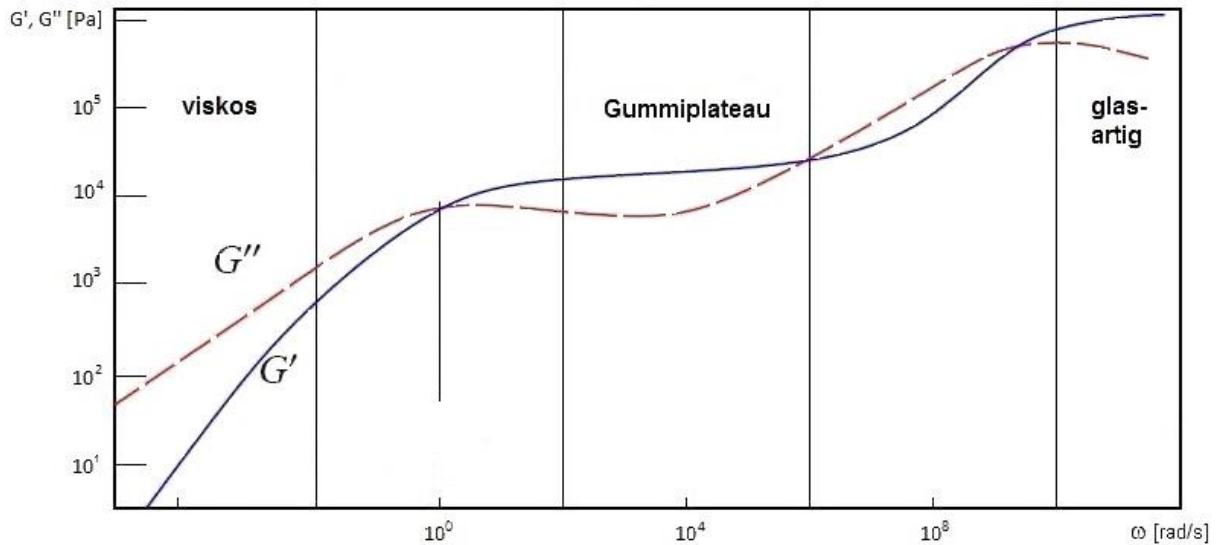


Abbildung 4.8: Relaxationszustände eines Polymers<sup>[16]</sup>

Dabei überwiegt im niedrigen Frequenzbereich zunächst der Verlustmodul, sodass die Probe viskos vorliegt. Sobald der Speichermodul überwiegt, wird das sogenannte Gummiplateau erreicht, welches ein für Hydrogele typisches elastisches Verhalten beschreibt. Im höheren Frequenzbereich folgt dann der Glaszustand, wobei Festkörper-ähnliches Verhalten vorliegt.<sup>[16,109]</sup>

Sofern ein Hydrogel ein konstantes Gummiplateau aufweist, der Speichermodul in diesem Frequenzbereich dementsprechend frequenzunabhängig ist, so handelt es sich um ein sogenanntes perfektes Gel. Dies ist insofern von besonderem Interesse, da für ein perfektes Gel die Maschengröße  $L$  des Polymernetzwerks nach Gleichung (15) zu bestimmen.

$$L = \left( \frac{RT}{G'N_A} \right)^{1/3} \quad (15)$$

Dabei ist  $R$  die allgemeine Gaskonstante,  $T$  die Temperatur und  $N_A$  die Avogadro-Konstante.

Eine weitere Variante der rheologischen Messung ist die *in situ* Untersuchung des Polymerisationsprozesses, wobei die beiden Module in Abhängigkeit von der Zeit aufgenommen werden und somit Aussagen über die Reaktionskinetik getroffen werden können. So kommt es sobald der Speichermodul gegenüber dem Verlustmodul überwiegt zum Start der Verfestigung des Systems, was als Gelierungspunkt bezeichnet wird. Zudem dient die Lage des Speichermoduls sowohl als

Maß für die mechanische Festigkeit als auch zur Bestimmung der benötigten Zeit bis zum Endumsatz, welcher erreicht ist, sobald der Modul konstant bleibt.

Experimentell wurden zur *in situ* Untersuchung des Gelierungsprozesses 150  $\mu\text{L}$  der zu untersuchenden Monomerlösung der jeweiligen Hydrogelkomposition unter die Kegel-Platte-Geometrie (CP-25, *cone-plate*) des Rheometers pipettiert und diese bis zu einer Messposition von 0,101 mm heruntergefahren. Anschließend erfolgte die photo-initiierte Gelierung bei einer konstanten Amplitude von 0,01 % und einer konstanten Kreisfrequenz von 10 rad/s. Basierend auf den Ergebnissen vorangegangener Arbeiten wurde eine Intensität der UV-Strahlung von  $33 \text{ mW/cm}^2$  mit einer Belichtungsdauer von 15 min gewählt.<sup>[14,33,35]</sup>

Des Weiteren wurde nahezu analog, jedoch in Abwesenheit von UV-Strahlung, die *in situ* Gelierung einer redoxchemisch-initiierten freien radikalischen Copolymerisation einer entsprechenden Hydrogelkomposition untersucht, um später die Kinetik beider Prozesse vergleichen zu können.

#### 4.3.4 Quellungsmessung

Eine hervorragende Methode zur Charakterisierung von Hydrogelen stellt die Durchführung von Quellungsmessungen dar, wobei das entsprechende Quellungsverhalten in Abhängigkeit der Umgebungsbedingungen untersucht wird. Infolge dieser Messungen lassen sich mit relativ geringem zeitlichen bzw. apparativen Aufwand zahlreiche und zudem repräsentative Informationen hinsichtlich der Hydrogeleigenschaften ermitteln.

Dazu wurden nach 4.2.3.1 lyophilisierte Hydrogelproben zunächst in Wasser und anschließend unter verschiedenen Umgebungsbedingungen (z.B. Temperatur, Zeit, Ionenart, Ionenkonzentration) bis zum Erreichen des Gleichgewichtsquellungs Zustands frei quellen gelassen. Der Gleichgewichtsquellungs Zustand wurde zunächst über eine zeitabhängige Quellungsmessung ermittelt, sodass für die weiteren Quellungsmessungen eine Quellungsdauer von 24 h in 5 mL des jeweils gewählten Mediums festgelegt werden konnte. Die Temperierung sämtlicher Quellungen erfolgte mittels Umwälzthermostaten F25-HE, F34-HD sowie EH-33 der Firma Julabo (Seelbach, Deutschland).

Zur Diskussion des Quellungsverhaltens wird im Allgemeinen der Gleichgewichtsquellgrad ( $Q_m$ ) verwendet, welcher als Maß des Quellungsverhaltens gilt und wie in Kapitel 2.1.1 definiert ist.

Die Bestimmung von  $Q_m$  erfolgte hier gravimetrisch, indem die benötigten Hydrogelmassen mittels Feinwaage XT220A (Genauigkeit  $\pm 0,1$  mg) der Firma Precisa Gravimetrics (Dietikon, Schweiz) ermittelt wurden. Um einen Einfluss der Raumtemperatur als Fehlerquelle zu vermeiden, wurde hinsichtlich der equilibrierten Gele auf eine möglichst rasche Entfernung des an der Oberfläche anhaftenden Lösungsmittels und eine ebenso rasche Durchführung der Wägung geachtet. Zudem wurde jede Quellungsmessung in Form einer Dreifachbestimmung durchgeführt, um die Diskussion repräsentativer Ergebnisse zu gewährleisten.

#### **4.3.4.1 LCST-Bestimmung mittels Quellungsmessung**

Um das temperaturabhängige Quellungsverhalten zu untersuchen und Aussagen über die Phasenübergangstemperatur machen zu können, wurden entsprechende Quellungsmessungen mit ausgewählten Hydrogelproben in einem Temperaturbereich von 20-50 °C durchgeführt. Im Bereich der erwarteten LCST erfolgten Temperaturschritte von 1 K, hingegen wurden außerhalb dieses Bereichs größere Schritte von 2 bzw. 5 K vorgenommen, wobei Wahl der Temperaturschritte von der jeweiligen Hydrogelzusammensetzung abhing. Die gravimetrische Bestimmung mit anschließendem Temperaturwechsel erfolgte im 24 h-Takt.

Um die optimale Arbeitstemperatur für die copolymerisierten Gele zu identifizieren, wurden entsprechende Messungen sowohl in Wasser als auch in ausgewählten Salzlösungen durchgeführt.

#### **4.3.4.2 Bestimmung der Ionenresponsivität mittels Quellungsmessung**

Zur näheren Untersuchung des ionenresponsiven Quellungsverhaltens wurden neben Wasser auch ausgewählte Salzlösungen als Quellungsmedium eingesetzt. Überwiegend wurden dazu Lösungen verschiedener Kalium- bzw. Natriumsalze sowie definierte Gemische verwendet. Mittels weiterer Salze wurde das Kationen- bzw. Anionenspektrum hinsichtlich der Identifizierung von möglichen Querempfindlichkeiten erweitert.

Nach der Bestimmung des jeweiligen Wasserwertes wurden die Hydrogelproben in die entsprechenden Salzlösungen gegeben und analog zu Kapitel 4.3.4 der Quellgrad ermittelt. Da sich die Absolutwerte der Quellgrade je nach Hydrogeldicke teilweise voneinander abwichen, wurde zur Ergebnisdiskussion die relative ionenabhängige Quellgradänderung  $\Delta Q_{\text{ion}}$  bezogen auf den jeweiligen Wasserwert nach Gleichung (16) berechnet.



$$\Delta Q_{ion} = \frac{Q_{ion} - Q_{wasser}}{Q_{wasser}} \quad (16)$$

Mit $\Delta Q_{ion}$ :	auf den Wasserwert bezogene relative ionenabhängigen Quellgradänderung [-]
$Q_{ion}$ :	Gleichgewichtsquellgrad in Ionenlösung [-]
$Q_{wasser}$ :	Gleichgewichtsquellgrad in Wasser [-]

#### 4.3.4.3 Reversibilität der Hydrogelquellung

Um die Reversibilität der temperaturabhängigen bzw. ion-responsiven Quellung nachzuweisen, wurde im Anschluss an jede Messung analog ein wiederholter Wasserwert bestimmt und mit dem Ausgangswert verglichen.

#### 4.3.5 Quelldruckmessungen

Da für die geplante Hauptanwendung des Hydrogels in diagnostischen Implantaten ein physikalisches Signal in Form eines definierten Druckes infolge der Hydrogelquellung benötigt wird, war das Hydrogelmateriale auch hinsichtlich dieser Eigenschaft zu charakterisieren.

##### 4.3.5.1 Orientierende Quelldruckmessungen

Zu Beginn dieser Arbeit wurden zunächst orientierende Quelldruckmessungen in Kooperation mit dem Fraunhofer-Institut für Umwelt-, Sicherheits- und Energietechnik (UMSICHT) in Oberhausen durchgeführt, wobei ein bereits in vorangegangenen Arbeiten etablierter Messaufbau (vgl. Abbildung 2.16) verwendet wurde.

Dieser Messaufbau enthält im Quellkammerbauteil ein zylinderförmiges Volumen von 1 cm<sup>3</sup> welches mit dem zu untersuchenden Probenmaterial bestückt werden kann. Während einer Messung steht dem Probenmaterial im Falle einer Volumenänderung lediglich dieses limitierte Volumen zur Verfügung, da die Oberseite der Quellkammer mit einem Bauteil abgedeckt ist, welches gleichzeitig einen Drucksensor zur Detektion eines ggf. auftretenden Quelldrucks enthält. An der Unterseite der Quellkammer befindet sich zunächst ein Mikrosieb aus verflochtenem rostbeständigem Stahl mit einer Dicke von 15 µm und einer Porengröße von 5 µm, welches zum einen das Austreten des Probenmaterials aus der Quellkammer

verhindert, und zum anderen eine möglichst widerstandsfreie Lösungsmittelpenetration zum Probenmaterial gewährleisten soll. Das Lösungsmittel befindet sich in einem entsprechenden Reservoir und strömt senkrecht durch eine unterseitig abdeckende Hohlplatte zur Quellkammer. Die Parallelschaltung von fünf dieser Messaufbauten ermöglicht die simultane Charakterisierung von unterschiedlichen Probenmaterialzusammensetzungen bzw. unterschiedlichen Befüllungen der Quellkammer.<sup>[85,86,89,90]</sup>

Um orientierende Quelldruckdaten zu erhalten wurden entsprechende Messungen mit zwei Varianten von Referenzgelen durchgeführt. Durch den Einsatz der Hydrogelzusammensetzungen M10DC05 und M10DC02 wurde somit der Einfluss des Vernetzungsgrads auf das Quelldruckverhalten untersucht, wobei die Befüllung der einzelnen Messaufbauten mit unterschiedlichen Mengen an lyophilisiertem Hydrogel erfolgte, wodurch zusätzlich der Einfluss des Polymervolumenanteils (vgl. Kapitel 2.2.3), welcher gravimetrisch ermittelt wurde, auf den Quelldruck möglich war. Bedingt durch Volumen und Form der Quellkammer erfolgte die Befüllung mit ungleichförmig großkörnigen Hydrogelstücken. Die Messtemperatur lag, ebenfalls apparativ bedingt, bei 23 °C.

#### **4.3.5.2 Quelldruckmessungen am Hydrogel-Testplatz**

Um detailliertere Informationen zum Quelldruckverhalten der Hydrogele zu erlangen, wurde in Kooperation mit den Projektpartnern ein Hydrogel-Testplatz geplant und realisiert.

Wie dem schematischen Aufbau des Hydrogel-Testplatzes nach Abbildung 4.9 zu entnehmen ist, setzt sich dieser vereinfacht aus vier Lösungsmittelbehältern, vier Drucksensorkörpern, einem PT100 als Temperatursensor, einer Peristaltikpumpe, einem Entsorgungsbehälter und 12 Quetschventilen zusammen. Mittels Schaltung der 12 Quetschventile und der Peristaltikpumpe kann das gewünschte Lösungsmittel, welches in den entsprechenden Reservoirs vorgelegt wurde, durch das Schlauchsystem gefördert werden. Dabei besteht die Möglichkeit das gewählte Lösungsmittel im kontinuierlichen Kreislauf oder in die Entsorgung zu leiten. Wahlweise können die in Reihe gesetzten Drucksensoren zum System hinzugeschaltet werden.

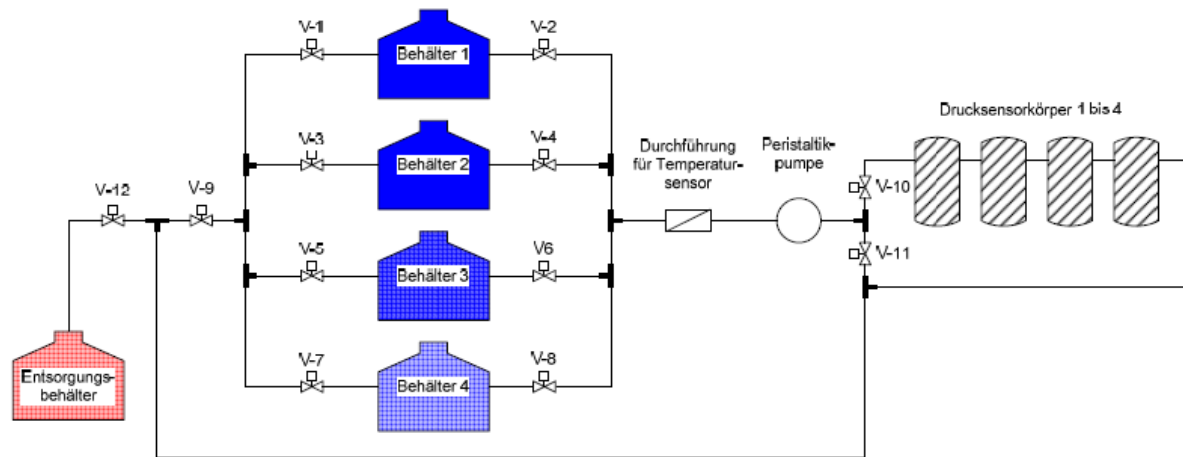


Abbildung 4.9: Schematischer Aufbau des Hydrogeltestplatzes<sup>[110]</sup>

Die vier Drucksensorkörper setzen sich wiederum aus mehreren Bauteilen zusammen, wie in Abbildung 4.10 dargestellt. Über die Flusszelle gelangt das Lösungsmittel in den Sensorkörper und strömt im Querstrom über die zentriert positionierte Öffnung der Unterstützungsschicht, welche zur Stabilisierung der Stützgitterfolie dient.

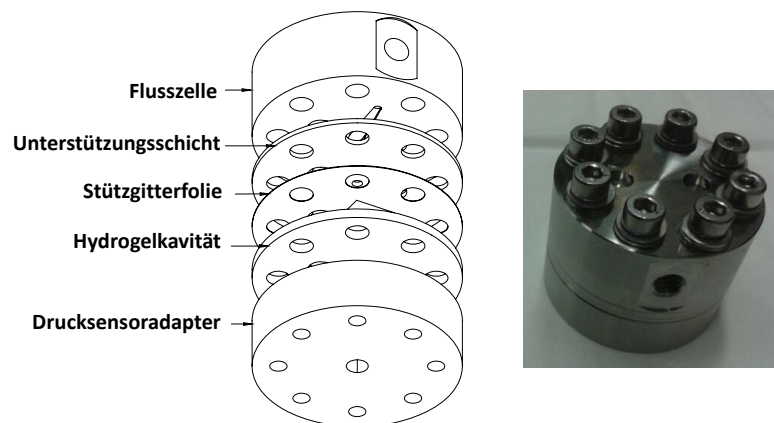
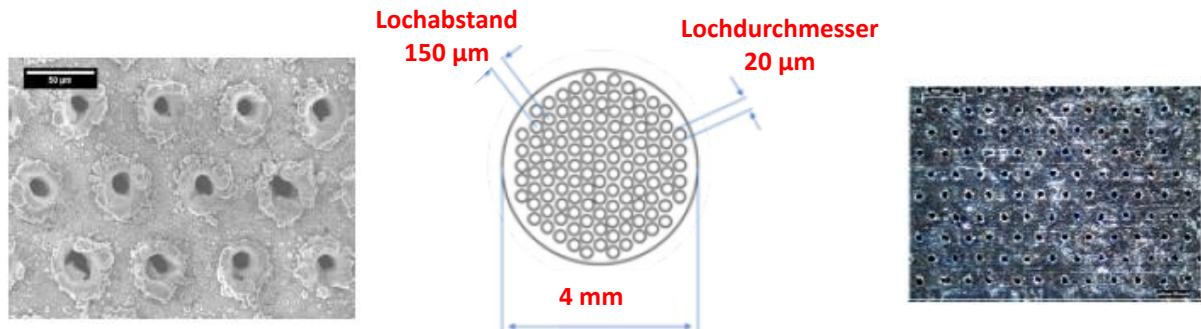


Abbildung 4.10: Aufbau eines Drucksensorkörpers<sup>[110]</sup>

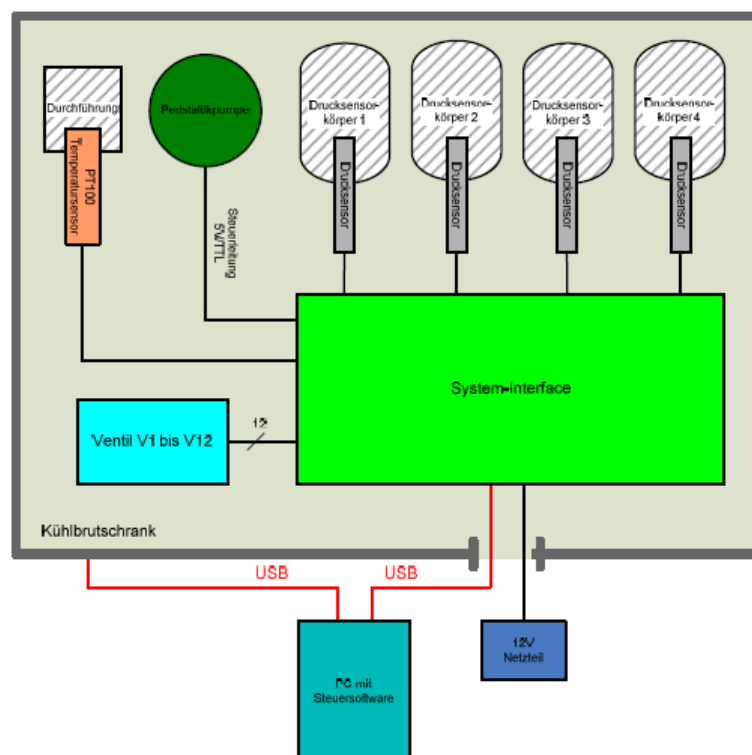
Im Zentrum der Stützgitterfolie befindet sich das eigentliche Stützgitter aus Titan (Abbildung 4.11), welches durch Laserablation Poren mit einem Durchmesser von 20  $\mu\text{m}$  und einem Abstand von 150  $\mu\text{m}$  aufweist. Dieses Stützgitter wurde so konzipiert, dass eine möglichst widerstandsfreie Permeation der Lösung gewährleistet und gleichzeitig das Hydrogel in der Hydrogelkavität gehalten wird, ohne dass es zum Austreten von sogenannten Hydrogelspaghetti kommt.



**Abbildung 4.11: Stützgitter aus Titan (links: REM-Bild; mittig: Schema; rechts: mikroskopische Aufnahme)<sup>[92]</sup>**

In der Hydrogelkavität mit einem Innendurchmesser von 3,6 mm befindet sich das zu untersuchende Hydrogelmaterial in direktem Kontakt mit dem Drucksensor, der in den Drucksensoradapter hineingeschraubt wird.

Der gesamte Aufbau nach Abbildung 4.9 befindet sich in einem Kühlbrutschrank, welcher die kontinuierliche Temperierung des Systems gewährleistet. Sowohl Kühlbrutschrank als auch alle weiteren elektronischen Komponenten sind nach Abbildung 4.12 mit einem Systeminterface verbunden, wodurch neben der manuellen auch die automatische Steuerung der Anlage mittels speziell entwickelter Software und Live-Monitoring über einen Desktop-PC möglich ist.



**Abbildung 4.12: Elektrisches Blockschaltbild<sup>[110]</sup>**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Hydrogelzusammensetzungen mittels Hydrogel-Testplatz vermessen, wobei die Charakterisierung hinsichtlich Temperaturabhängigkeit und Ionenresponsivität im Fokus stand. Die Befüllung der Hydrogelkavität erfolgte teilweise mit lyophilisierten Hydrogel-Pellets oder mit Hydrogelgranulat, wobei die verwendete Menge an Material gravimetrisch bestimmt wurde. Apparaturbedingt wurde der Testplatz überwiegend manuell gesteuert.

## 5 Ergebnisse und Diskussion

### 5.1 Synthese

#### 5.1.1 Hydrogelsynthese via Redoxinitiation

##### 5.1.1.1 Löslichkeit des Kronenethers

Aufgrund der medizinischen Bedenklichkeit von THF wurde die Löslichkeit des Kronenethers v18CE in unterschiedlichen kommerziellen Lösungsmitteln bei unterschiedlichen Mischungsverhältnissen geprüft, wobei die Ergebnisse bzw. die Bewertung der Löslichkeit in der nachfolgenden Tabelle 5.1 aufgelistet sind.

**Tabelle 5.1: Löslichkeit des Kronenethers v18CE**

Verhältnis Wasser:Lsm	THF	Isopropanol	DEGME	DEGDE	DEG	TEG
0:1	+++	+++	++	+++	++	++
1:1	+++	+++	+	++	+	-
2:1	++	+++	+	+	-	-
3:1	++	++	-	-	-	-
4:1	++	+	-	-	-	-
5:1	++	-	-	-	-	-
6:1	++	-	-	-	-	-

Dimension: 5 mg v18CE, 50 mg NIPAAm, 0,5 mL Lsm

Bewertung: - = unlöslich, + = partiell löslich, ++ = vollständig löslich, +++ = >5 mg löslich

Zunächst wurde mit unterschiedlichen Mischungsverhältnissen der Anteil an THF verringert, wobei sich der v18CE noch bei einer Lösungsmittelzusammensetzung von sechs Anteilen Wasser zu einem Anteil THF vollständig lösen ließ. Als Alternative folgte der Vergleich mit Isopropanol, welches im reinen Zustand bzw. bei hohen Mischungsanteilen hervorragend zur Löslichkeit des v18CE beiträgt, jedoch bei höherem Mischungsanteil an Wasser seine Wirkung als Lösungsmittel verliert.

Die strukturelle Übereinstimmung einer Verbindung gegenüber dem Lösungsmittel hat einen hohen Einfluss auf die Löslichkeit, wobei mit steigender struktureller Übereinstimmung die Löslichkeit begünstigt wird. Da sich der v18CE, neben seiner Vinylgruppe, zu einem Großteil aus Etherbrücken der Kronenethereinheit zusammensetzt, wurden als weitere Lösungsmittelalternativen diverse Glykoetherverbindungen gewählt, die hinsichtlich ihrer medizinischen Bedenklichkeit im Vergleich zu THF deutlich niedriger eingestuft sind. Untersucht wurde die Löslichkeit in Diethylenglykolmonoethylether (DEGME), Diethylenglykoldiethylether

(DEGDE), Diethylenglykol (DEG) sowie Triethylenglykol (TEG). Die Ergebnisse zeigen, dass alle vier getesteten Lösungsmittel auf Glykoletherbasis zur Lösung von v18CE geeignet sind, wobei dies ausschließlich für das reine Lösungsmittel gilt. Fügt man anteilig Wasser hinzu, so wird die Löslichkeit des Kronenethers deutlich verringert. Besonders hervorzuheben ist hier der DEGDE, welcher vergleichsweise ein höheres Löslichkeitsprodukt des v18CE ermöglicht, und somit potentiell für höhere Anteile der Kronenether-Komponente in der Monomierzusammensetzung geeignet sein könnte.

Im Gegensatz zum v18CE waren für die weiteren makrocyclischen Komponenten a15CE bzw. a18CE keine Löslichkeitsexperimente notwendig, da sich beide Verbindungen vollständig in Wasser lösen lassen.

#### **5.1.1.2 Synthese klassischer Hydrogele**

Eingangs wurden mittels statistisch vernetzender Copolymerisation Variationen klassischer Hydrogele, basierend auf dem Monomer NIPAAm und dem Vernetzer MBAAm (entsprechend Tabelle 4.1), synthetisiert, um u.a. mit der Optimierung der Syntheseparameter beginnen zu können. Die Polymerisation erfolgte durch die redox-initiierte freie radikalische Polymerisation mit dem Initiator APS wie in Kapitel 2.1.6 diskutiert.

Variiert wurden dabei je nach Komposition die Anteile an Monomer bzw. Vernetzer unter sonst zunächst identischen Reaktionsbedingungen. Der infolge der Synthese erzielte Umsatz wurde mittels TOC-Analyse des Waschwassers ermittelt, wobei ca. 95 % des nichtumgesetzten Kohlenstoffs bereits im ersten Waschzyklus und weitere ca. 4 % im zweiten Waschzyklus detektiert wurden. Eine Kohlenstoffkonzentration von <1 mg/L wird bereits im vierten bzw. fünften Waschzyklus erreicht. Der erzielte mittlere Umsatz je nach Hydrogelkomposition ist in nachfolgender Tabelle 5.2 illustriert, wobei mindestens drei Hydrogelbatches zur Ermittlung dieses mittleren Umsatzes herangezogen wurden.

Mit Umsätzen von durchweg >95 % wurden, basierend auf den Erfahrungen vorangegangener Arbeiten<sup>[14,16,34,40]</sup>, ausreichend hohe Syntheseumsätze erzielt. Ein äußerst hoher Umsatz wurde mit 99 % für klassische Hydrogele mit einem NIPAAm-Anteil von 10 % erreicht. Bei näherer Betrachtung der einzelnen Umsatzdaten sowie der Standardabweichungen des mittleren Umsatzes ist generell eine hohe Reproduzierbarkeit zu erkennen. Deutliche Unterschiede in Abhängigkeit der

Hydrogelzusammensetzung sind allerdings hinsichtlich des jeweiligen Erscheinens bzw. der mechanischen Stabilität festzustellen. So weisen beide Varianten mit einem 10 %-igen NIPAAm-Anteil ein farbloses und transparentes Erscheinungsbild auf, während das Hydrogel bei einem höheren NIPAAm-Anteil weißlich gefärbt und trüb ist. Dabei weist die Zusammensetzung M15DC02 eine leichte weiß Färbung und Trübung auf, wobei das Hydrogel bei steigendem Vernetzungsgrad gänzlich weiß gefärbt und opak ist. Bezüglich ihrer Stabilität ist zu beobachten, dass das Material mit einem niedrigen Vernetzungsgrad sehr leicht bricht, während einem höheren Vernetzungsgrad eine höhere Stabilität zugrunde liegt, wodurch das Hydrogelmateriale mehr Möglichkeiten zur anschließenden Handhabung und Bearbeitung zulässt.

**Tabelle 5.2: Ergebnisse der redox-initiierten Synthese klassischer Hydrogele in H<sub>2</sub>O**

Komposition	Umsatz 1 [%]	Umsatz 2 [%]	Umsatz 3 [%]	Mittlerer Umsatz [%]
M10DC02	98,3	98,8	99,0	98,7 ± 0,3
M10DC05	98,1	99,2	99,2	98,8 ± 0,5
M15DC02	95,8	95,1	96,3	95,7 ± 0,5
M15DC05	97,3	97,1	96,1	96,8 ± 0,5

Bedingt durch die Tatsache, dass bestimmte Kronenether in Wasser unlöslich bzw. nur geringfügig löslich sind, wurden einige klassische Hydrogele auch mit entsprechenden Lösemitteln hergestellt. Die Ergebnisse dieser Synthesen sind in nachfolgender Tabelle 5.3 aufgeführt.



**Tabelle 5.3: Ergebnisse der redox-initiierten Synthese klassischer Hydrogele in versch. Lösemitteln**

Komposition	Wasser/Lsm.	Umsatz 1 [%]	Umsatz 2 [%]	Umsatz 3 [%]	Mittlerer Umsatz [%]
M10DC02	4:1 THF	91,1	51,3	65,5	69,3 ± 20
	5:1 THF	81,4	55,1	45,5	60,7 ± 19
	6:1 THF	19,9	19,1	31,6	23,5 ± 7
	3:1 Isoprop.	15,4	20,1	16,4	17,3 ± 2
	0:1 DEGME	0	0	0	0
	1:1 DEGDE	0	0	0	0
	0:1 DEG	0	0	0	0
	0:1 TEG	0	0	0	0
M10DC05	4:1 THF	86,5	66,5	59,8	70,9 ± 14
M15DC02	4:1 THF	56,1	50,5	43,0	49,9 ± 7
M15DC05	4:1 THF	58,9	54,7	49,6	54,4 ± 5

Die Umsatzdaten zeigen, dass unter den gegebenen Bedingungen die Synthese von klassischen Hydrogelen in einem Wasser/THF Gemisch im Verhältnis 4:1 möglich ist, die Umsatzdaten innerhalb der Batches jedoch stark schwanken, also keine Reproduzierbarkeit vorliegt. Generell liegt der Umsatz hier unter den Ergebnissen der Synthesen in reinem Wasser. Eine teilweise Erklärung liefert die Tatsache, dass bei der TOC-Analyse auch das herausgewaschene THF detektiert wird, welches sich dann bei dieser Kalkulationsmethode auf den Umsatz auswirkt. Um den Umsatz um den Einfluss des THF korrigieren zu können, wurde parallel mittels Vergleichsanalysen versucht, einen Korrekturwert für den vorgegebenen THF-Anteil zu bestimmen. Ein solcher Korrekturwert konnte jedoch nicht ermittelt werden, da der THF-Anteil im Gemisch unregelmäßig verdunstet oder möglicherweise geringe Mengen an THF trotz Waschprozesses im Hydrogelnetzwerk verbleiben. Somit können in diesem Fall die mittels TOC-Analyse ermittelten Umsatzdaten nicht quantitativ gewertet werden. Zur Bewertung der Synthese reichen zum Teil die qualitativen Beobachtungen aus. So wurden bei einem Mischungsverhältnis von 4:1 bzw. 5:1 teilweise brauchbare Hydrogele mit einer ausreichenden Stabilität erhalten, teilweise ergaben die Synthesen jedoch ein Material mit einer sehr schleimartigen Konsistenz, die nicht den Angaben der verwendeten Literatur<sup>[28,95]</sup> entspricht und nicht für die weitere Handhabung geeignet ist. Sämtliche Hydrogele wiesen hinsichtlich ihres Erscheinungsbildes eine weiße Färbung auf und waren opak, was darauf hindeutet, dass das Hydrogel eine heterogene Netzwerkstruktur besitzt. Ähnliches wurde auch bei der Verwendung von Isopropanol als Lösemittel

beobachtet, wobei der Umsatz deutlich geringer ausfiel und kein verwendbares Hydrogelmateriale erhalten wurde, womit Isopropanol als Alternative zu THF zumindest unter den vorliegenden Bedingungen ungeeignet ist. Des Weiteren wurde die Synthese von klassischen Hydrogelen, basierend auf den Ergebnissen der vorangegangenen Lösungsversuche, in DEGME, DEG, TEG, sowie einem Wasser/DEGDE-Gemisch im Verhältnis 1:1 durchgeführt. Da die eingesetzten Lösemittel während der Synthese als Radikalfänger fungieren, konnte mit keinem dieser Lösemittel ein entsprechendes Hydrogelmateriale erfolgreich synthetisiert werden. Somit eignen sich diese Glykoletherverbindungen zwar alternativ zur Lösung des Kronenethers, jedoch nicht als Medium zur Hydrogelsynthese, wo ein inertes Medium wie Wasser notwendig ist.

#### **5.1.1.3 Synthese klassischer Hydrogele mit Comonomer**

Die Eigenschaften des Hydrogels entsprechend der Aufgabenstellung anzupassen, kann relativ leicht durch die Copolymerisation mit einem weiteren Monomer mit entsprechend speziellen Eigenschaften erreicht werden. Im Falle eines Implantats, welches sich im Blutkreislauf befindet, stellen insbesondere die Körpertemperatur sowie die relativ hohe Natriumkonzentration des Blutes wichtige kritische Punkte dar. Durch den gezielten Einbau bestimmter Comonomere ( $M'$ ) können gegebenenfalls die LCST angepasst und der Einfluss der hohen Natriumkonzentration kompensiert werden (vgl. Kapitel 2.1.4). Bei den letztendlich verwendeten Comonomeren handelt es sich um Acrylamid (AAm) und *N,N*-Dimethyl-*N*-(2-methacrylamidopropyl)-*N*-(3-sulfopropyl)ammoniumbetain (SPP), wobei je nach Synthese ein definierter Anteil an NIPAAm mit einem entsprechenden Anteil an Comonomer substituiert wurde. Der mittlere Umsatz hinsichtlich dieser Synthesen ist in nachfolgender Tabelle 5.4 aufgeführt. Bei dem verwendeten Lösemittel handelt es sich um reines Wasser.

**Tabelle 5.4: Ergebnisse der redox-initiierten Synthese klassischer Hydrogele mit Comonomer**

Komposition	M'	Mittlerer Umsatz [%]
M05M'05DC05	AAm	99,1 ± 0,5
M07M'03DC05	AAm	97,9 ± 0,5
M09M'01DC05	AAm	98,3 ± 0,4
M9,2M'0,8DC05	AAm	98,2 ± 0,3
M9,1M'0,9DC05	SPP	98,4 ± 0,2
M8,8M'1,2DC05	SPP	98,4 ± 0,3

In sämtlichen Synthesen wurde unabhängig vom jeweils eingesetzten Comonomer ein sehr hoher und ausreichender Umsatz von >98 % erzielt. Die erhaltenen Gele sind farblos und transparent, und weisen eine identische mechanische Festigkeit auf wie jene klassischen Hydrogele, die kein zusätzliches Comonomer enthalten.

#### 5.1.1.4 Synthese Kronenether-funktionalisierter Hydrogele

Mit dem Fokus auf die Entwicklung eines kaliumsensitiven Hydrogels erfolgte des Weiteren die Synthese Kronenether-funktionalisierter Hydrogele. Zu diesem Zweck erfolgte die Addition unterschiedlicher kaliumsensitiver Kronenetherkomponenten. Je nach Kronenether wurden Wasser bzw. THF als Lösemittel eingesetzt. Zudem wurden Kronenether-funktionalisierte Hydrogele mit zusätzlichem Comonomer hergestellt. Der entsprechende mittlere Umsatz ist in nachfolgender Tabelle 5.5 aufgelistet.

**Tabelle 5.5: Ergebnisse der redox-initiierten Synthese Kronenether-funktionalisierter Hydrogele**

Komposition	M'	Lsm.	CE	Mittlerer Umsatz [%]
M10DC05CE10	-	THF	v18CE	80,4 ± 3,6
M10DC05CE10	-	Wasser	a15CE	98,8 ± 0,1
M10DC05CE10	-	Wasser	a18CE	99,2 ± 0,2
M10DC05CE20	-	Wasser	a18CE	97,3 ± 0,2
M10DC05CE30	-	Wasser	a18CE	98,3 ± 0,5
M09M'01DC05CE10	AAm	Wasser	a15CE	98,4 ± 0,2
M9,2M'0,8DC05CE10	AAm	Wasser	a15CE	98,5 ± 0,5
M9,1M'0,9DC05CE10	SPP	Wasser	a15CE	98,5 ± 0,5
M8,8M'1,2DC05CE10	SPP	Wasser	a15CE	98,6 ± 0,2

Zunächst ist festzustellen, dass sämtliche Synthesen erfolgreich waren, und im Allgemeinen wiederum ein jeweils sehr hoher und ausreichender Umsatz von >97 % erzielt wurde, mit Ausnahme der Synthese eines Hydrogelmaterials mit dem Kronenethertyp v18CE. Hier liegt der mittlere Umsatz bei lediglich 80,4 %, wobei die Werte je nach Batch relativ stark schwanken, sodass abermals keine Reproduzierbarkeit für die opaken Hydrogele testiert werden kann. Der Grund dafür ist, analog zu den entsprechenden klassischen Hydrogelen in einer 4:1 THF-Lösung, die in diesem Fall ungeeignete Methode der Bestimmung des Umsatzes mittels TOC-Analyse. Hinsichtlich der mechanischen Festigkeit sind diese Gele weniger stabil als jene die in Wasser synthetisiert wurden. Mit Wasser als Lösungsmittel wird neben dem hohen Umsatz auch eine gute mechanische Festigkeit erhalten. Der Umsatz ist dabei unabhängig davon, ob es sich um den Kronenethertyp a18CE oder a15CE handelt. Zudem hat auch die Verwendung von Comonomeren keinen Einfluss auf den Umsatz. Des Weiteren wurden a18CE-Hydrogele mit unterschiedlichen Anteilen an Kronenethermaterial von 10, 20, und 30 % synthetisiert, wobei auch hier keine Beeinflussung des Umsatzes zu beobachten ist. Sämtliche Hydrogele mit a18CE bzw. a15CE sind transparent und weisen, wie auch die Reaktionsmischung, eine leichte Gelbfärbung auf, die auf die Kronenether bzw. deren Zusammensetzung zurückzuführen ist, welche in fester Form ebenfalls eine leichte Gelbfärbung aufweisen.

#### **5.1.1.5 Synthese Kronenether-funktionalisierter Hydrogele mit Prägung**

Neben den bisher aufgeführten Synthesen besteht für die makrocyclische Komponente a15CE die Möglichkeit des Prägungsansatzes. Dabei wird Kalium, welches als Templat fungiert, in einer bestimmten Konzentration vorgelegt. Durch die sich bildenden Komplexe zwischen dem Kaliumion und jeweils zwei Kronenethereinheiten sollen diese bereits bei der Synthese so angeordnet werden, dass sie diesen Komplex später nach Synthese und Aufarbeitung leichter wieder bilden können.

**Tabelle 5.6: Ergebnisse der redox-initiierten Synthese mit Prägung**

Komposition	M'	CE	Templat	Mittlerer Umsatz [%]
M10DC05CE10*	-	a15CE	20 mM KNO <sub>3</sub>	99,2 ± 0,1
M10DC05CE10*	-	a15CE	40 mM KNO <sub>3</sub>	98,8 ± 0,2
M10DC05CE10*	-	a15CE	20 mM KCl	98,4 ± 0,1
M10DC05CE10*	-	a15CE	40 mM KCl	98,4 ± 0,5
M09M'01DC05CE10*	AAM	a15CE	20 mM KNO <sub>3</sub>	98,7 ± 0,1
M9,2M'0,8DC05CE10*	AAM	a15CE	20 mM KNO <sub>3</sub>	98,6 ± 0,8
M9,1M'0,9DC05CE10*	SPP	a15CE	20 mM KNO <sub>3</sub>	98,8 ± 0,6
M8,8M'1,2DC05CE10*	SPP	a15CE	20 mM KNO <sub>3</sub>	98,7 ± 0,2

\* = Prägung

Die **Tabelle 5.6** zeigt die Umsatzergebnisse der Synthese mit dem Prägungsansatz mit unterschiedlichen Kaliumsalzen und –konzentrationen sowie mit den verschiedenen Comonomeren. Mit einem ausreichend hohen Umsatz von >98 % zeigen die Daten, dass kein Einfluss durch Salzart bzw. –konzentration oder die eingesetzten Comonomere besteht.

#### 5.1.1.6 Synthese in Titanzyklindern

Im Hinblick auf die spätere Anwendung in einem Implantat in deutlich kleineren Dimensionen als die bisher synthetisierten Hydrogele erfolgte die Synthese des klassischen Hydrogels in entsprechend kleinen Titanzyklindern mit einem Fassungsvermögen von ca. 20 µl. Später kann das Hydrogel dann möglicherweise samt Titanzylinder oder alternativ auch ohne den Titanzylinder in das Implantat eingebracht werden. Für die Synthese wurden Titanzyklinder verschiedener Reinheitsgrade verwendet (vgl. Tabelle 4.5), wobei der Reinheitsgrad einen Kostenfaktor für die Anwendung darstellt. Beim Grade 1 Material liegt eine Reinheit von 99,7 % Ti vor, hingegen enthält Grade 2 einen geringen Anteil an Ti. Bei Grade 5 sind dann weitere Substanzen wie Aluminium (6%) und Vanadium (4%) enthalten. Hier gilt es mittels Synthese um Umsatzbestimmung zu analysieren, ob die Reinheit einen Einfluss hat. Die Umsatzergebnisse dieser Synthesen sind in der nachfolgenden **Tabelle 5.7** aufgelistet.

**Tabelle 5.7: Ergebnisse der redox-initiierten Synthese in Titanzylindern**

Komposition	Material	Umsatz 1 [%]	Umsatz 2 [%]	Umsatz 3 [%]	Mittlerer Umsatz [%]
M10DC05	Titan Grade 5	39,1	63,5	75,6	59,4 ± 18,6
M10DC05	Titan Grade 2	73,5	77,7	73,0	74,7 ± 2,6
M10DC05	Titan Grade 1	69,9	76,4	74,2	73,5 ± 3,3
M10DC05	Titan Grade 5*	99,2	98,5	98,5	98,7 ± 0,4

\* = Verwendung des Waschwassers nach Extraktion möglicher Komponenten aus Titan Grade 5 Material

Mit einem mittleren Umsatz von 59,4 % ist jener der Grade 5 deutlich geringer als der Umsatz der Grade 2 bzw. Grade 1 mit 74,7 bzw. 73,5 %, wobei dies durch einen Ausreißer in Umsatz 1 begründet werden kann. Insgesamt ist die Reproduzierbarkeit ungenügend. Allerdings liegt der Umsatz mit durchweg <80 % generell und unabhängig vom Reinheitsgrad deutlich unter der Umsatzvorgabe von >90 % und entspricht nicht annähernd den Daten der makroskopischen Synthese. Basierend auf den Umsatzdaten kann ein Einfluss der Reinheit des Titanmaterials ausgeschlossen werden. Ein Grund für die hohen Umsatzeinbußen könnten die bei der Herstellung der Titanzylinder verwendeten Schmierstoffe, Poliermittel und Reinigungssubstanzen sein, die sich durch die Waschprozesse möglicherweise nicht vollständig entfernen lassen, und sich in der Reaktionsmischung lösen, wo sie dann möglicherweise die Synthese beeinträchtigen. Um dies zu prüfen wurde das Material der Grade 5 über 24 h mit Wasser gewaschen, um mögliche Komponenten zu extrahieren, welches anschließend zur Hydrogelsynthese unter den Standardbedingungen verwendet wurde. Mit einem mittleren Umsatz von 98,7 % und einer guten Reproduzierbarkeit, kann diese Vermutung widerlegt werden. Die wahrscheinlichere und naheliegende Ursache für die Umsatzeinbußen während der Synthese in den Titanzylindern wird vermutlich die Präsenz von Lufteinschlüssen sein, wobei diese während der Reaktion als Radikalfänger fungieren und einen Teil der Reaktion somit unterbinden.

### 5.1.2 Synthese von Hydrogelen via Photoinitiation

Zu Beginn war nicht eindeutig festgelegt, wie das Hydrogel in das spätere Implantat gebracht werden soll, daher wurde, als mögliche Alternative zur redox-initiierten Synthese, auch die Hydrogelsynthese via Photoinitiation in Betracht gezogen. In vorangegangenen Arbeiten<sup>[14,40]</sup> wurden bereits ähnliche Hydrogele, jedoch ohne die Anwesenheit einer makrocyclischen Komponente, mittels Photoinitiation synthetisiert.

In diesem Zusammenhang wurden die zugrundeliegenden Syntheseparameter wie Initiatorart und Initiatorkonzentration, Strahlungsintensität, Expositionsdauer und Reaktionstemperatur ausgiebig untersucht, sodass diese für die gegenwärtige Aufgabenstellung als Basisparameter herangezogen wurden.

### 5.1.2.1 Wahl des geeigneten Photoinitiators

In vorangegangenen Arbeiten erwies sich Irgacure<sup>®</sup> 2959, (2-Hydroxy-1-[4-(hydroxyethoxy)-phenyl]-2-methyl-1-propanon)<sup>[111]</sup> (Abbildung 5.1), als optimaler Photoinitiator bei der Synthese klassischer P(NIPAAm)-Hydrogele.

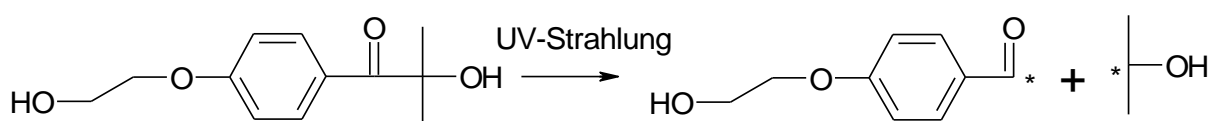
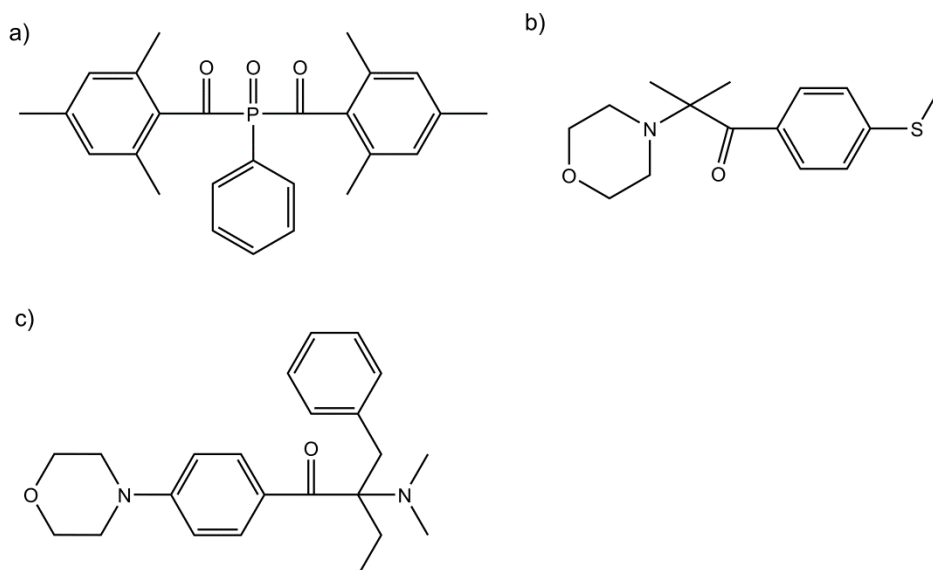


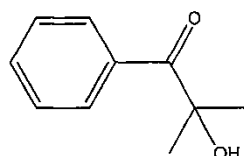
Abbildung 5.1: Dissoziation des Photoinitiators Irgacure<sup>®</sup> 2959<sup>[111]</sup>

Für die photo-initiierte Synthese Kronenether-funktionalisierter Hydrogele erwies sich Irgacure<sup>®</sup> 2959 jedoch als weniger geeignet. Es wurde unter den gegebenen Bedingungen lediglich eine umsatzniedrige Reaktion erreicht, was vermutlich durch die Lage des Absorptionsmaximums begründet werden kann. Dieses wird folglich des UV-Spektrums in Abbildung 5.4 durch das Absorptionsmaximum des Kronenethers bei einer Wellenlänge von etwa 280 nm überlagert, wodurch der Photoinitiator nur in geringem Maße dissoziieren und die zur Synthesereaktion benötigten Starterradikale (Abbildung 5.1) bilden kann. Um dies zu gewährleisten, musste somit ein Photoinitiator gefunden werden, dessen Absorptionsmaximum eine geeignete Lage besitzt, und welcher vollständig in Wasser löslich ist. Zunächst wurden daher verschiedene verfügbare Photoinitiatoren auf ihre Löslichkeit geprüft, wobei jeweils eine Lösung mit einer Konzentration von 0,05 mmol/L hergestellt wurde. Die Photoinitiatoren Irgacure<sup>®</sup> 819 (Bis(2,4,6-trimethylbenzoyl)-phenylphosphinoxid)<sup>[112]</sup>, Irgacure<sup>®</sup> 907 (2-Methyl-4'-(methylthio)-2-morpholinopropiophenon)<sup>[113]</sup> und Irgacure<sup>®</sup> 369 (2-Benzyl-2-dimethylamino-1-(4-morpholinophenyl)-butanon-1)<sup>[114]</sup> deren Strukturformeln in nachfolgender Abbildung 5.2 dargestellt sind, stellten sich in dieser Konzentration als wasserunlöslich heraus.



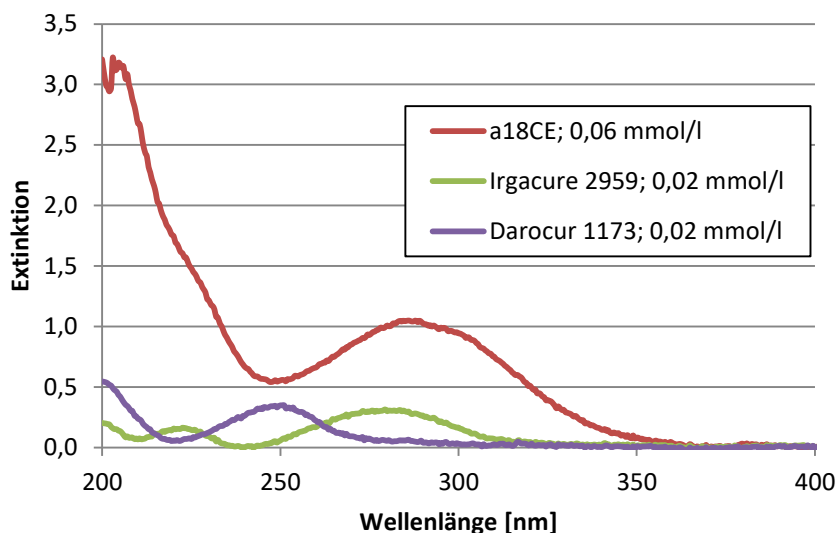
**Abbildung 5.2: Strukturformeln der Photoinitiatoren: a) Irgacure<sup>®</sup> 819, b) Irgacure<sup>®</sup> 907 und c) Irgacure<sup>®</sup> 369**

Von den untersuchten Photoinitiatoren war allein Darocur<sup>®</sup> 1173 (2-Hydroxy-2-methyl-1-phenyl-1-propanon<sup>[115]</sup>, Abbildung 5.3) vollständig wasserlöslich. Dessen Absorptionsmaximum liegt bei einer Wellenlänge von etwa 250 nm. Die Auswirkungen auf die Synthese werden mittels UV-Spektrum in Abbildung 5.4 im Vergleich mit den Absorptionsmaxima des Kronenethers und des Photoinitiators Irgacure<sup>®</sup> 2959 deutlich.



**Abbildung 5.3: Strukturformel des Photoinitiators Darocur<sup>®</sup> 1173**





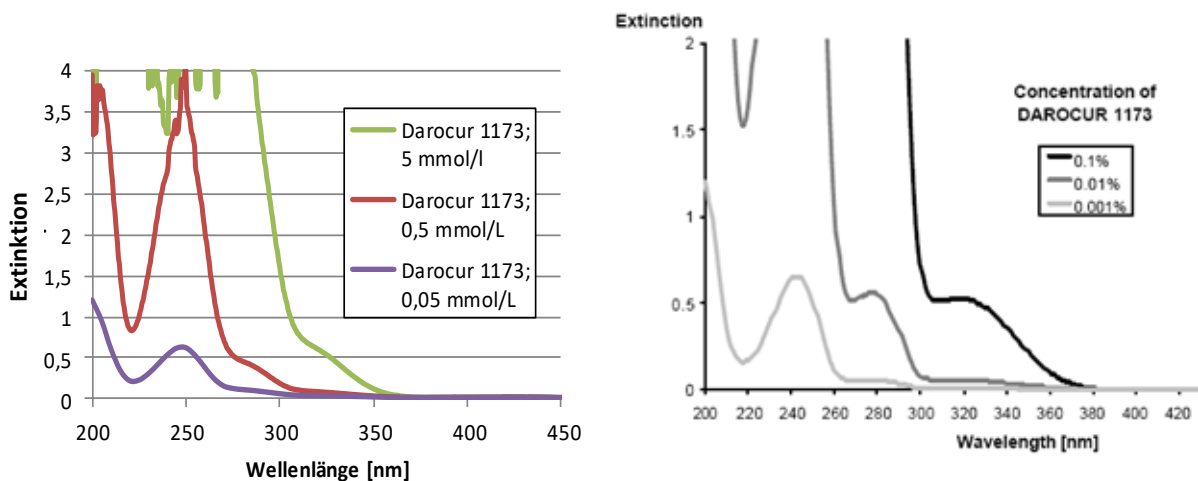
**Abbildung 5.4: UV-Spektrum des Kronenethers 4-Acrylamidbenzo-18-krone-6 und der Photoinitiatoren Irgacure® 2959 bzw. Darocur® 1173**

Die Absorptionsmaxima des Kronenethers, hier a18CE, und von Irgacure® 2959 liegen in etwa auf der gleichen Wellenlänge von 280 nm. Der Kronenether absorbiert die UV-Strahlung deutlich stärker als der Initiator, sodass dieser nur in sehr geringem Maße dissoziieren und Starterradikale erzeugen kann, welche für die Polymerisierung unabdingbar sind. Einen großen Einfluss hat hier auch das Konzentrationsverhältnis zwischen a18CE (0,06 mmol/l) und den Initiatorlösungen (0,02 mmol/l). Hingegen liegt das Absorptionsmaximum des Initiators Darocur® 1173 bei 250 nm auf dem Absorptionsminimum des Kronenethers, wodurch weniger Strahlung vom Kronenether absorbiert wird und der Initiator in ausreichendem Maße dissoziieren und die Reaktion starten kann. Die Lage der Absorptionsmaxima von Irgacure® 2959 und Darocur® 1173 lassen sich auf ihre jeweiligen Strukturformeln zurückführen.

Irgacure® 2959 hat einen auxochromen Substituenten am aromatischen Ring, wobei die freien Elektronenpaare des Sauerstoffatoms in Wechselwirkung mit dem  $\pi$ -Elektronensystem des Benzolrings stehen, infolgedessen ein größeres konjugiertes System entsteht, welches die Energie des HOMOs erhöht und die des LUMOs vermindert. Dadurch wird beim Anregen der elektronischen Übergänge weniger Energie benötigt. Somit führt dieser auxochrome Effekt zu einem Absorptionsmaximum bei einer größeren Wellenlänge.<sup>[109,116]</sup>

Obwohl das Reaktionsgefäß während der Bestrahlung mit einer Glasschale bedeckt ist, welche Wellenlängen unterhalb von 270 nm herausfiltert, findet die Synthese

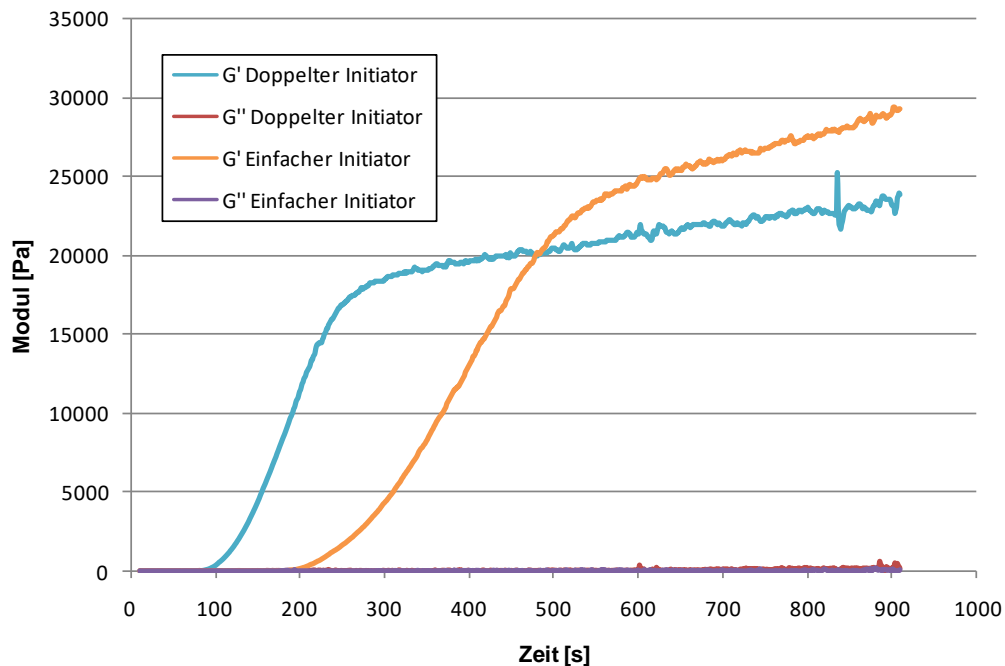
mittels Darocur<sup>®</sup> 1173 erfolgreich statt. Dies wird durch die Konzentration der Initiatorlösung begründet. Mit steigender Konzentration an Initiator wächst auch der Absorptionsbereich (Abbildung 5.5), wobei es bei einer Wellenlänge >300 nm zu  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergängen kommt. Eine Konzentration von 5 mmol/L entspricht 0,8 w%. Bei der Reaktion werden jedoch 2 w% Initiator eingesetzt, wodurch die Verschiebung des Absorptionsmaximums über den herausgefilterten Wellenlängenbereich hinaus erfolgt, sodass die Polymerisation stattfinden kann.



**Abbildung 5.5: UV-Spektren von Darocur<sup>®</sup> 1173 in verschiedenen Konzentrationen; links: selbstaufgenommen, rechts: Herstellerangabe<sup>[115]</sup>**

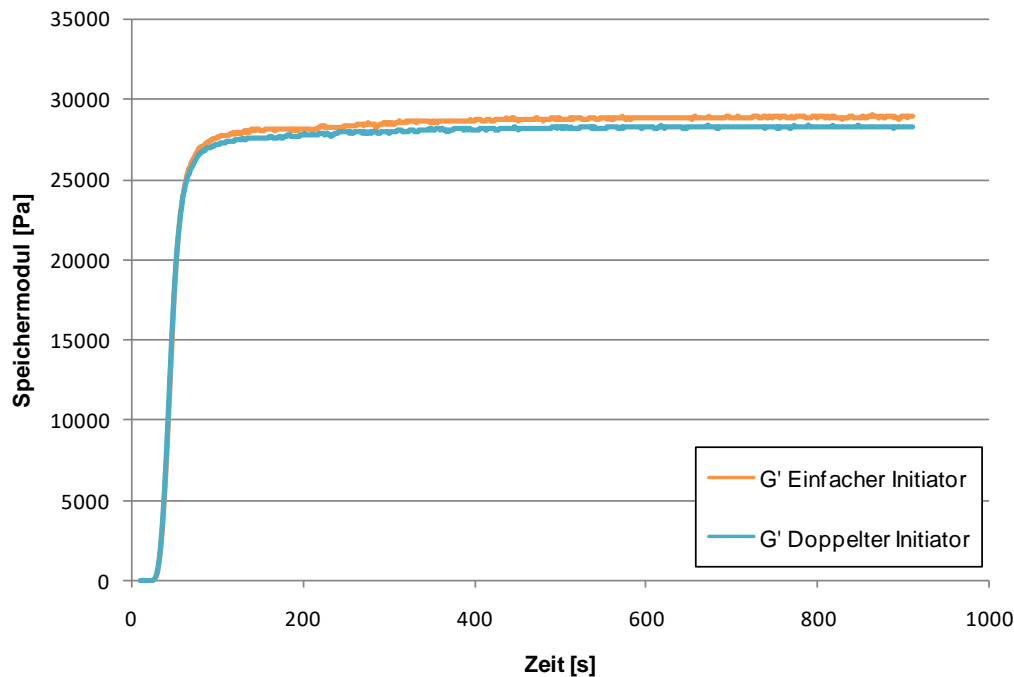
Hinsichtlich des Initiatoranteils haben die vorangegangenen Arbeiten<sup>[33]</sup> bereits gezeigt, dass dieser im Falle des Irgacure<sup>®</sup> 2959 einen signifikanten Einfluss auf die Polymerisation, genauer auf den Gelierungsbeginn sowie den Modul des Hydrogels hat. Dies wird anhand der rheologischen Messung in Abbildung 5.6 illustriert, wo die Polymerisation mit einem einfachen Anteil an Irgacure<sup>®</sup> 2959 von 2 w% mit einem doppelten Anteil von 4 w% verglichen wird. Ein deutlich früherer Gelierungsbeginn, also der Zeitpunkt wo der Speichermodul  $G'$  dem Verlustmodul  $G''$  überwiegt, wird mit einem doppelten Initiatoranteil erreicht, da mehr Starterradikale zum Einleiten der Polymerisation zur Verfügung stehen. Dies bedeutet, dass die Kettenstartreaktion den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Polymerisation darstellt. Neben dem frühen Gelierungsbeginn läuft die Gelierung zudem schneller ab als mit einem einfachen Initiatoranteil, allerdings wird ein geringerer Speichermodul erreicht. Diese Tatsache kann anhand des sogenannten „Gel-“ oder „Tromsdorff-Effekt“<sup>[117]</sup> erklärt werden. In Folge einer langsamen Initiation und eines langsamen Voranschreitens

einer Polymerisation können beide Doppelbindungen der vernetzenden Komponente abreagieren, wodurch eine höhere Vernetzung und somit auch eine höhere mechanische Festigkeit erreicht werden. Sind Initiation und Polymerisation zu schnell, können nicht alle Doppelbindungen reagieren, was mit einer geringeren Vernetzung und einer geringeren mechanischen Festigkeit bzw. einem geringeren Speichermodul einhergeht.



**Abbildung 5.6: Photo-initiierte Synthese von M10DC10 mit unterschiedlichen Anteilen an Irgacure® 2959**

Mit Darocur® 1173 ist dies nicht der Fall, wie Abbildung 5.7 beweist. Nahezu unabhängig vom Initiatoranteil verlaufen beide Speichermoduli nahezu identisch. Der Grund ist vermutlich, dass es bei Darocur® 1173 unabhängig von der eingesetzten Konzentration zur Totalabsorption kommt, während das Erreichen einer umsatzstarken Synthese mit Irgacure® 2959 bei Anwesenheit des Kronenethers stark konzentrationsabhängig ist.



**Abbildung 5.7: Photo-initiierte Synthese von M10DC10 mit unterschiedlichen Anteilen an Darocur® 1173**

#### 5.1.2.2 Synthese klassischer Hydrogele und Wahl der Temperatur

Nachdem ein geeigneter Initiator in einer geeigneten Konzentration gefunden wurde, war die Reaktionstemperatur während der photo-initiierten Synthese der nächste anzupassende Parameter. In vorangegangenen Arbeiten hatte sich bereits herausgestellt, dass eine niedrige Reaktionstemperatur von 4 °C für die Hydrogelsynthese optimal ist. Bei höheren Temperaturen kann die hohe Energie der UV-Strahlung nicht mehr kompensiert werden, was zur Entquellung der gebildeten PNIPAAm-Ketten führt. In Folge dieser Phasenseparation sind diese PNIPAAm-Ketten nicht mehr Teil der Reaktionslösung, sodass es zu Umsatzeinbußen kommt.

**Tabelle 5.8: Ergebnisse der photo-initiierten Synthese unter Variation der Reaktionstemperatur**

Komposition	T [°C]	Mittlerer Umsatz [%]
M10DC05	15	77,9 ± 1,3
M10DC05	10	53,0 ± 3,2
M10DC05	8	96,2 ± 0,2
M10DC05 in 4:1 THF	8	70,0 ± 7,3

Allerdings ist die Löslichkeit des Kronenethers stark von der Temperatur abhängig, wobei es bei niedrigen Temperaturen wie beispielsweise der Reaktionstemperatur

von 4 °C zum Ausfallen des Kronenethers aus der Reaktionsmischung kommt. Da der Kronenether bis wenigstens 8 °C vollständig gelöst ist, musste eine Anpassung der Reaktionstemperatur erfolgen. Dies gelang durch die Optimierung des Reaktionsgefäßes, wobei ein kontinuierlicher Kühlwasserstrom von 8 °C, im Gegensatz zu einer diskontinuierlichen Kühlung, für einen stetigen Abtransport der Reaktionswärme sorgt, sodass entquellungsbedingte Umsatzeinbußen vermieden werden können. Dies wird durch die Umsatzzahlen in **Tabelle 5.8** bestätigt, wobei mit 8 °C transparente Hydrogele mit einem ausreichenden mittleren Umsatz von 96,2 % erreicht werden. Durch die Präsenz von THF wird ein deutlich niedrigerer Umsatz erhalten, wobei es sich dabei, aufgrund der Methode, wiederum nicht um den tatsächlichen Wert dieser opaken Hydrogele handelt. Bei weiteren Temperaturerhöhungen kommt es, trotz des Einsatzes einer kontinuierlichen Kühlung, zu deutlichen Umsatzeinbußen durch Entquellung.

### 5.1.2.3 Synthese Kronenether-funktionalisierter Hydrogele

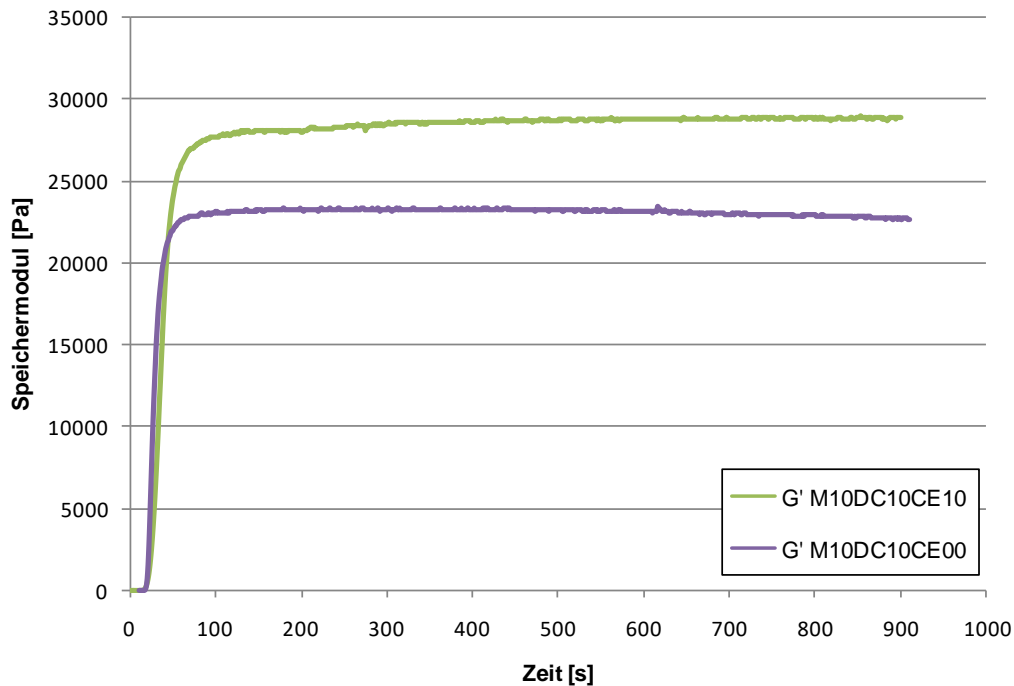
Mit den optimierten Reaktionsbedingungen bei der photo-initiierten Synthese lassen sich dann, wie **Tabelle 5.9** zeigt, Kronenether-funktionalisierte Hydrogele mit ausreichenden Umsatzzahlen synthetisieren. Dabei ist die Synthese sowohl mit dem a18CE als auch mit dem a15CE erfolgreich. Sämtliche Hydrogele sind transparent und weisen aufgrund des Kronenethers ähnlich wie die redox-initiierten synthetisierten Hydrogele eine sehr leichte Gelbfärbung auf.

**Tabelle 5.9: Ergebnisse der photo-initiierten Synthese Kronenether-funktionalisierter Hydrogele**

Komposition	CE	Templat	Umsatz 1 [%]	Umsatz 2 [%]	Umsatz 3 [%]	Mittlerer Umsatz [%]
M10DC05CE10	a18CE	-	96,0	97,0	96,3	96,4 ± 0,5
M10DC05CE10	a15CE	-	96,9	97,3	94,1	96,1 ± 1,8
M10DC05CE10*	a15CE	20 mM KNO <sub>3</sub>	96,1	96,4	95,0	95,8 ± 0,7

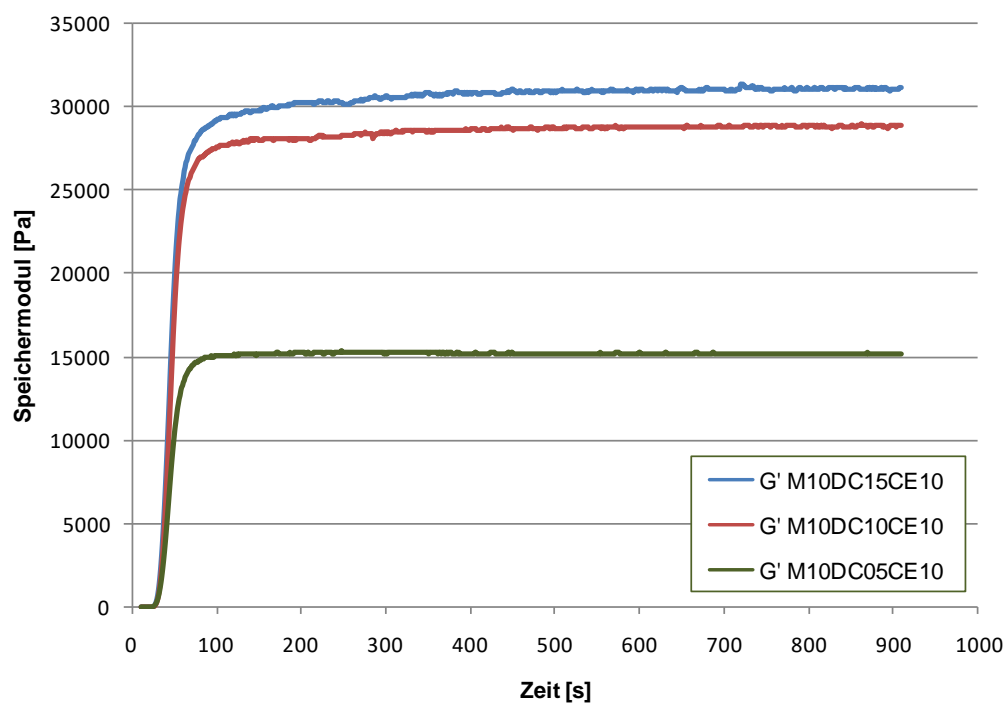
Des Weiteren zeigt die Untersuchung der Reaktion im Rheometer (Abbildung 5.8), dass der Einsatz des Kronenethers keinen Einfluss auf den Gelierungszeitpunkt und somit keinen Einfluss auf die Kinetik der Polymerisation hat. Allerdings wird durch die Addition der makrocyclischen Komponente ein höherer Speichermodul erreicht, was

auf eine höhere mechanische Festigkeit hindeutet. Dies lässt sich dadurch begründen, dass durch die Addition letztendlich ein höherer Gesamtmonomeranteil vorliegt, welcher aufgrund eines größeren Polymervolumenanteils direkten Einfluss auf die mechanische Festigkeit von Hydrogelen besitzt.<sup>[33,40]</sup>



**Abbildung 5.8: Photo-initiierte Synthese von M10DC10 mit bzw. ohne a18CE (Darocur 1173)**

Neben dem Einfluss des Kronenethers wurde weiterhin geprüft wie sich der Einsatz unterschiedlicher Vernetzeranteile auf die Synthese auswirkt. In Abbildung 5.9 ist der Speichermodul für die unterschiedlichen Vernetzungsgrade von 5, 10 bzw. 15 % dargestellt. Wie erwartet nimmt der Speichermodul mit steigendem Grad der Vernetzung zu, da wiederum ein höherer Gesamtmonomeranteil vorliegt. Die Speichermoduldiffferenz zwischen den Vernetzungsgraden von 10 und 15 % ist deutlich geringer als zwischen 5 und 10 %. Dies lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass bei 15 % mehr Doppelbindungen vorhanden sind, was mit steigendem Umsatz während der Gelierung zu einer größeren Viskosität führt.



**Abbildung 5.9: Photo-initiierte Synthese mit unterschiedlichen Vernetzeranteilen (Darocur 1173)**

## 5.2 Quellverhalten

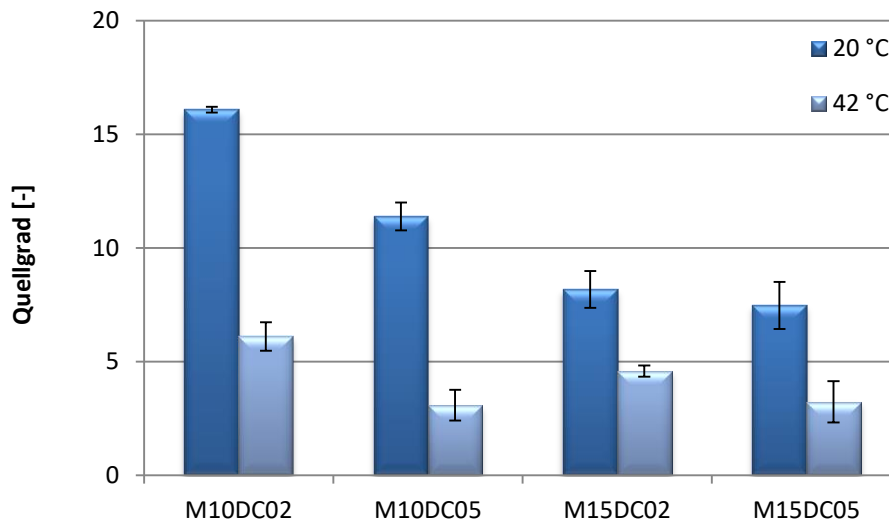
### 5.2.1 Quellen klassischer Hydrogele

Um mit der Funktionalisierung des Hydrogels beginnen zu können, gilt es zunächst eine geeignete Basiskomposition auszuwählen. Zu diesem Zweck wurde das Quellverhalten einiger klassischer Hydrogele beobachtet und miteinander verglichen. Basierend auf den Erfahrungen vorangegangener Arbeiten<sup>[14,16,40]</sup> wurden vorab ein NIPAAm-Anteil von 10-15% und ein Vernetzeranteil von 2-5% festgelegt. Um den maximalen sowie minimalen Quellgrad betrachten zu können, sind in den nachfolgenden Abbildungen die Quellungsdaten bei 20°C, also weit unter der LCST, bzw. bei 42°C, also weit über der LCST, dargestellt. Der Quellgrad selbst dient als Maß für das Quellverhalten.

In Abbildung 5.10 ist das Quellverhalten für klassische Hydrogele aufgetragen, die zuvor in Wasser synthetisiert wurden. Betrachtet man zunächst die Quellung bei 20°C, so ist deutlich zu erkennen, dass diese bei einem höheren Anteil an Monomer erwartungsgemäß signifikant geringer ist. Verglichen mit der Zusammensetzung M10DC02 weist M15DC02 einen nahezu halb so großen Quellgrad auf. Dies liegt an der entsprechend höheren Konzentration von Wiederholungseinheiten unter Synthesebedingungen, was zu einer starrereren Netzwerkstruktur führt. Ebenfalls auffällig ist die Quellgraddifferenz zwischen den beiden M10-Hydrogelen, welche bei den M15-Hydrogelen ungleich stark ausgeprägt ist. Diese Differenz ist auf die unterschiedlichen Vernetzungsgrade zurückzuführen, wobei ein höherer Vernetzungsgrad von 5% zu einer deutlich höheren Vernetzung der Hydrogelstruktur führt, infolgedessen das Hydrogel trotz eines geringen Monomeranteils an Quellvermögen einbüßt. Bei den M15-Hydrogelen ist das Hydrogel bereits infolge des hohen Monomeranteils so starr, dass der Einfluss des Vernetzungsgrads hier einen geringeren Einfluss hat.

Quellen diese klassischen Hydrogele bei 42°C also oberhalb der LCST, so kommt es aufgrund des durch die LCST induzierten Phasenübergangs zu einem deutlich geringeren Quellgradniveau. Da die NIPAAm-Ketten kaum zur Quellung beitragen, spielt der Monomeranteil eine untergeordnete Rolle, hingegen dominiert hier der Vernetzungsgrad. Im Vergleich zwischen M10DC02 bzw. M15DC02 ist noch eine leichte Abhängigkeit vom Monomeranteil zu erkennen, jedoch im Vergleich zwischen M10CD05 und M15DC05 ist diese Abhängigkeit nicht zu beobachten.

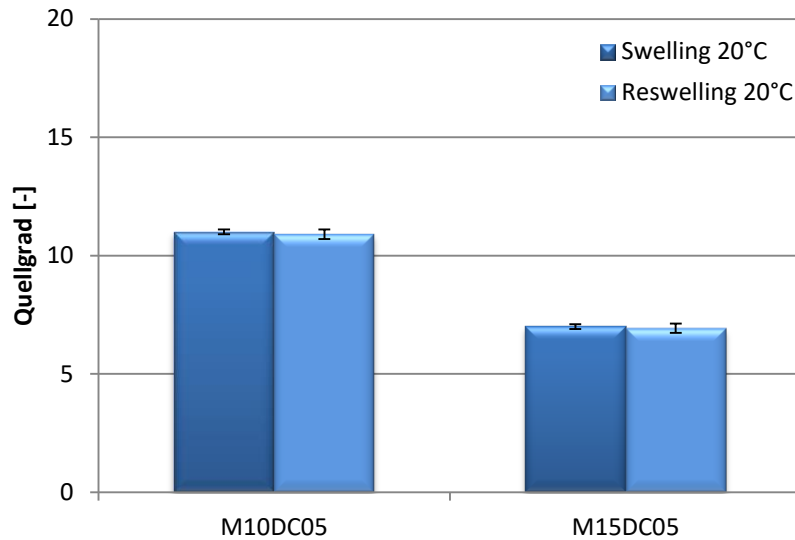




**Abbildung 5.10: Quellgrad klassischer Hydrogele in Wasser**

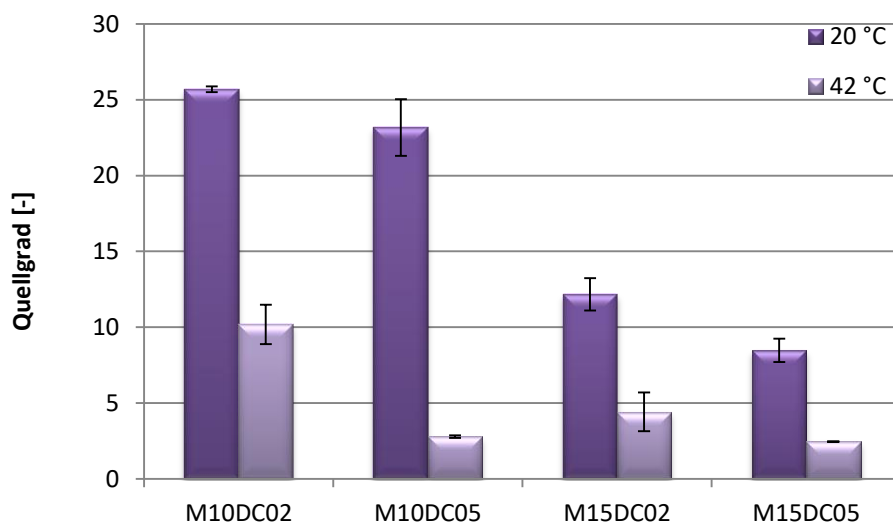
Für die weitere Funktionalisierung wird ein Hydrogel benötigt, welches primär eine möglichst große temperaturabhängige Quellungsdifferenz sowie sekundär ein hohes Quellvermögen aufweist. Entsprechend Abbildung 5.10 kommen dazu in erster Linie die Zusammensetzungen M10DC02 bzw. M10DC05 in Frage, wobei die temperaturabhängige Quellungsdifferenz in beiden Fällen ähnlich groß ist, M10DC02 jedoch ein höheres Quellgradmaximum aufweist. Trotz dieses Quellgradmaximums von M10DC02 eignet sich M10DC05 besser für die weiteren Schritte, da eine weitere notwendige Eigenschaft die mechanische Verarbeitung bzw. Handhabung ist, denn das Material muss sowohl im Labor gut zu handhaben sein als auch im späteren Fabrikationsprozess beim Befüllen des Implantats. M10DC02 neigt bereits bei geringer mechanischer Belastung zum Bersten, während M10DC05 deutlich robuster ist.

Die Zusammensetzungen M10DC05 und M15DC05 wurden anschließend auf Quellungsreversibilität geprüft. Dazu wurde nach dem Quellvorgang bei 42°C die Quellung bei 20°C wiederholt und der jeweilige Quellgrad mit jenem des ersten Quellvorgangs bei 20°C verglichen (Abbildung 5.11). Bei beiden Hydrogen ist die temperaturabhängige Quellung vollständig reversibel.



**Abbildung 5.11: Quellungsreversibilität klassischer Hydrogele in Wasser**

Neben der Hydrogelsynthese in Wasser, wurden einige Hydrogele auch in einem THF/Wasser-Gemisch synthetisiert. Deren Quellverhalten ist zum Vergleich in der nächsten Abbildung 5.12 aufgetragen. Qualitativ zeigen diese ein ähnliches monomer- bzw. vernetzerabhängiges Quellverhalten wie jene ohne THF. Eine Ausnahme bildet hier M10DC05 welches im Vergleich zu den übrigen Zusammensetzungen eine deutlich höhere temperaturabhängige Quellgraddifferenz besitzt.



**Abbildung 5.12: Quellgrad klassischer in THF synthetisierter Hydrogele in Wasser**

Quantitativ weisen die in THF synthetisierten Hydrogele signifikant höhere Quellgrade auf. Diese Unterschiede sind bei 42°C jedoch nicht so stark ausgeprägt,

wie bei 20°C. Dies wird bei der Betrachtung von Abbildung 5.13 deutlich, wo beide Varianten für die Zusammensetzung M10DC05 gegenübergestellt sind. Bei dieser Zusammensetzung sind die Quellgrade bei 42°C in beiden Fällen nahezu identisch. Bei 20°C hingegen liegt eine Verdopplung des Quellgrads vor. Vermutlich kommt es beim Einsatz des THF während der Synthese zu Umsatzeinbußen, wodurch tatsächlich gar nicht die vermuteten Zusammensetzungen vorliegen, sondern es sich um beispielsweise eine Hydrogelzusammensetzung mit  $M < 10\%$  handelt. Wie bereits in der Synthese erläutert wurde, ist die Umsatzberechnung aufgrund der Methode und des Einsatzes von THF nicht exakt möglich.

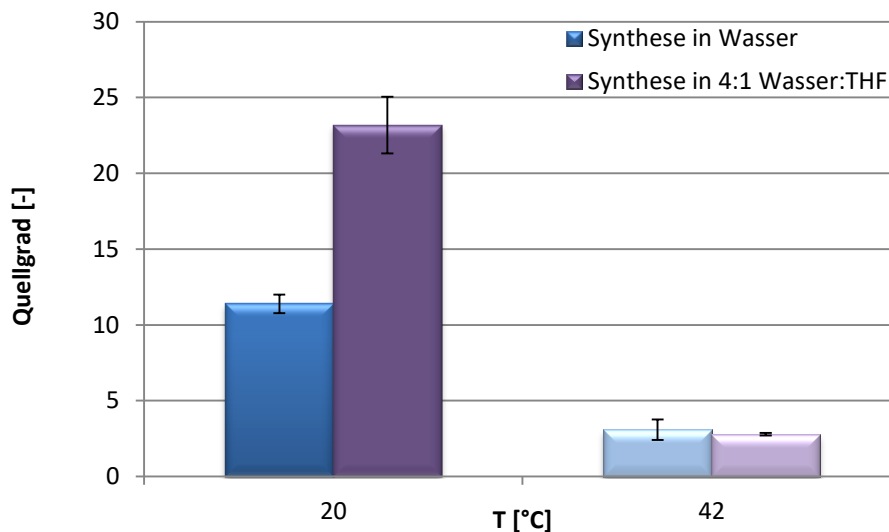
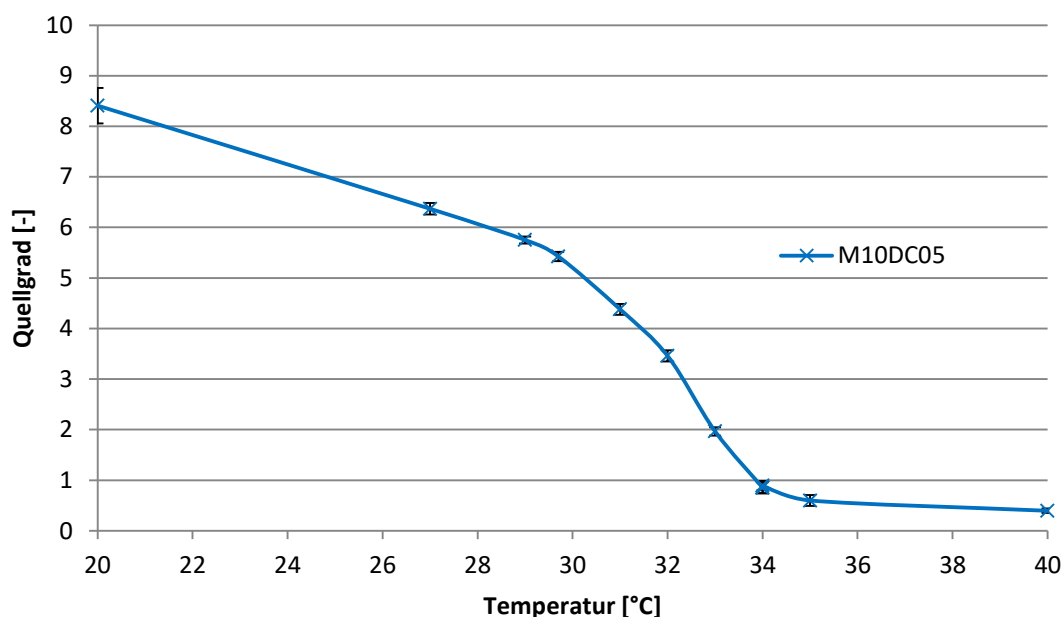


Abbildung 5.13: Vergleich des Quellgrads klassischer Hydrogele mittels M10DC05

#### 5.2.1.1 Temperaturabhängigkeit der Quellung klassischer Hydrogele

Ein weiterer bedeutender Parameter ist die Temperaturabhängigkeit der Hydrogelquellung bzw. die Kenntnis der LCST. Eine optimale und reproduzierbare Methode um diese aufzunehmen und anschließend vergleichen zu können, bietet die gravimetrische Bestimmung des Quellgrads in Abhängigkeit der Temperatur. Für ein redox-initiiert synthetisiertes klassisches Hydrogel der Zusammensetzung M10DC05, im Folgenden auch als Referenzgel bezeichnet, ist diese Temperaturabhängigkeit für den Temperaturbereich von 20°C bis 40°C in Abbildung 5.14 dargestellt. Da in vorangegangenen Arbeiten<sup>[16,40]</sup> die Bestimmung der LCST klassischer Hydrogele bereits erfolgt ist, stellt diese Messung insbesondere eine Kontrollmessung dar. Wie erwartet stimmt die Temperaturabhängigkeit mit den vorliegenden Ergebnissen

überein. Zwar wird in der Theorie häufig von einer sprunghaften Übergangstemperatur gesprochen, bei welcher es zu einem abrupten scharfen Phasenübergang kommt, jedoch hat die Praxis gezeigt, dass es sich aufgrund der ablaufenden Phasenübergangsprozesse um einen sigmoidalen Phasenübergang handelt, wie es auch hier in der Abbildung zu sehen ist. Da es sich um ein Phasenübergangskontinuum handelt, liegt keine scharfe Übergangstemperatur (LCST) wie in Kapitel 2.1.2 vor. Diese lässt sich im Bereich der Wendestelle bei etwa 32°C vermuten, mit den Ergebnissen der Referenzen und vorangegangenen Arbeiten übereinstimmt.



**Abbildung 5.14: Temperaturabhängigkeit der Quellung klassischer Hydrogele**

Beim quantitativen Vergleich des Quellgrads mit den zuvor gezeigten Daten für M10DC05 (Abbildung 5.10) fällt bei 20°C bzw. im Temperaturbereich >34°C auf, dass der Quellgrad um ca. 1-2 geringer ist. Dies liegt an einer Optimierung der Synthesebedingungen zwischen den Vorversuchen und den intensiveren Untersuchungen, wobei genauer die Kühlung optimiert wurde. Infolgedessen sind die Hydrogele homogen, sodass bei einer entsprechenden Temperatur sämtliches freies Wasser das Hydrogel verlässt. In Abbildung 5.10 deutet ein Quellgrad von 3 bei 42°C daraufhin, dass aufgrund der Porosität des heterogenen Hydrogels weiterhin freies Wasser im Hydrogelsystem verbleibt.

### 5.2.1.2 Ionenabhängigkeit der Quellung klassischer Hydrogele

Neben der Temperaturabhängigkeit sind insbesondere die Ionenabhängigkeit sowie die Salzkonzentrationsabhängigkeit der Quellung von großer Bedeutung. So sollte das angestrebte Material hinsichtlich der geplanten Anwendung sowohl selektiv auf Kaliumionen reagieren, und unempfindlich gegenüber etwaigen Ionen wie Natrium oder anderen möglichen Querempfindlichkeiten sein, wobei das Ausmaß der Quellung quantitativ von der Konzentration der Kaliumionen abhängen sollte, um später mittels Korrelation Schlussfolgerungen aus den erhobenen Daten ziehen zu können.

Um diese Abhängigkeiten je nach Material und Modifikation später vergleichen zu können, wurden Ionenkonzentrationen, wie in Abbildung 5.15 dargestellt, festgelegt. Dabei liegt die Kaliumkonzentration von 5 mM im medizinisch relevanten Konzentrationsbereich von 3,5-8 mM, hingegen dienen 20 mM  $K^+$  als quantitativer Vergleich. Stets erfolgt ein Vergleich mit einer Natriumkonzentration von 20 mM, da diese Ionen aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu Kalium, hinsichtlich Größe und Ladung, vermutlich die größte Querempfindlichkeit darstellen werden. Insbesondere könnte die vergleichsweise sehr hohe Natriumkonzentration des Blutkreislaufes ein Problem darstellen, sodass entsprechende Quellungen in Lösungen mit einer entsprechend hohen Natriumkonzentration durchgeführt wurden.

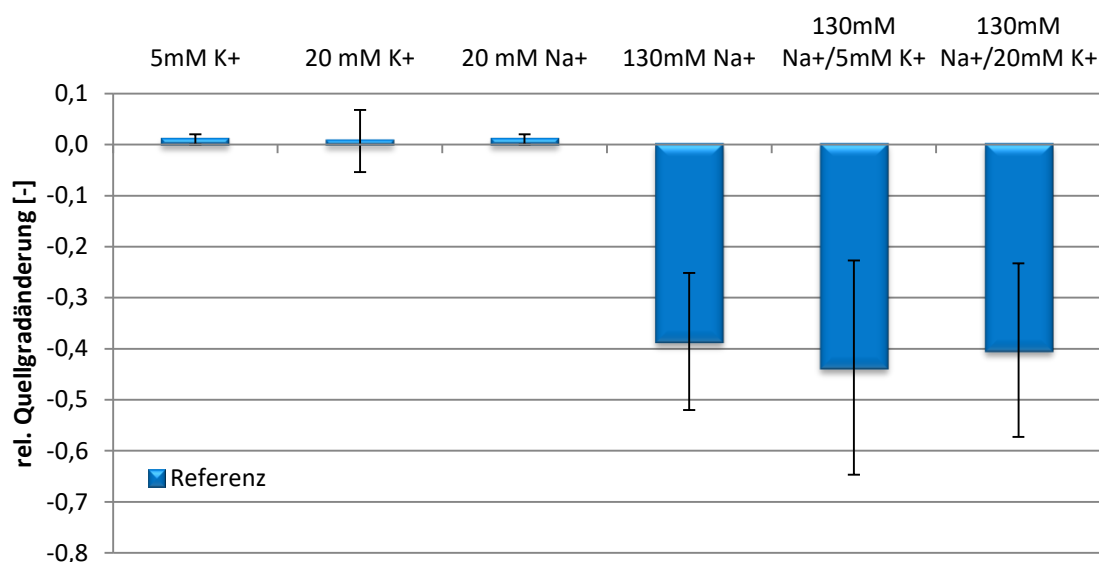


Abbildung 5.15: Ionenabhängigkeit der Quellung klassischer Hydrogele bei 32°C

Hinsichtlich des Referenzgels sind keine Ionen- oder Konzentrationsabhängige Quellungen bis 20 mM zu erwarten, da keine selektiv fungierende Komponente

integriert ist. Dies wird durch die Ergebnisse in Abbildung 5.15 bestätigt, wobei nicht der Quellgrad, sondern die relative Quellgradänderung bezogen auf die Quellung des Hydrogels in Wasser dargestellt ist. Sowohl für Kalium als auch Natrium kommt es unter den gegebenen Bedingungen zu einer minimalen Änderung der Quellung, jedoch ist kein Unterschied bzw. keine Abhängigkeit der Quellung von Ionenart oder Ionenkonzentration zu erkennen. Der Grund für diese minimale Quellungsänderung ist, dass die Ionen sich in geringem Maße an den verschiedenen Gruppen im Hydrogel koordinieren können, während sie über die Hydrathülle Wasser ins System befördern. Zudem können sich Ionen mit ihrer Hydrathülle im freien Wasser des Hydrogels aufhalten, was ebenfalls zu einer Beeinflussung der Quellungsdaten führt. Bei einer deutlich höheren Salzkonzentration von 130 mM fällt sofort eine negative Quellgradänderung um 40 % auf, was bedeutet, dass das Hydrogel infolge der Quellungsbedingungen kollabiert ist. Diese Reaktion des Gels basiert auf dem sogenannten Aussalzeffekt infolge der hohen Salzkonzentration. Hierbei überwiegt die Affinität der hohen Salzkonzentration zum hydrathüllebildenden Wasser gegenüber jener Affinität des Hydrogels zum Wasser. Indessen Folge wird das bereits im Hydrogel vorhandene Wasser entzogen, um die hohe Salzkonzentration zu verteilen und Hydrathüllen zu bilden.<sup>[67,68]</sup> Dementsprechend ist auch bei dieser deutlich höheren Salzkonzentration von 130 mM keine Abhängigkeit von der Ionenart oder Kaliumionenkonzentration zu erkennen. Die Kompensierung Aussalzeffektes stellt vermutlich die größte Herausforderung dar.

## 5.2.2 Quellen Kronenether-funktionalisierter Hydrogele

Mit dem Referenzgel als Basiszusammensetzung folgt im nächsten Schritt die Modifikation durch eine Komponente, die zu einer Kaliumselektivität des Hydrogels führen soll. Dabei handelt es sich genauer um eine Komponente mit einer Kronenethereinheit, welche sich selektiv zum Kalium koordiniert und infolgedessen eine Verschiebung der LCST hervorruft, was wiederum einen signifikanten Einfluss auf das Quellverhalten des Hydrogels hat. Mit a15CE, a18CE und v18CE wurden drei verschiedene Kronenetherverbindungen gewählt, die sich strukturell durch die Größe der Kronenethereinheit und den jeweiligen Rest unterscheiden. Im Folgenden werden die Quellungsergebnisse der Untersuchung dieser Materialien dargestellt und diskutiert.

### 5.2.2.1 Temperaturabhängigkeit der Quellung

Da sich Kronenether-funktionalisierte Hydrogele von reinen PNIPAAm Hydrogelen auch hinsichtlich ihrer LCST unterscheiden können, gilt es zunächst diese zu bestimmen, um gegebenenfalls die Arbeitstemperatur anzupassen. Zu diesem Zweck wurde für die einzelnen Kronenether-funktionalisierten Hydrogele der Quellgrad in Abhängigkeit der Temperatur gemessen und in Abbildung 5.16 jener des Referenzmaterials ohne Kronenetherkomponente gegenübergestellt.

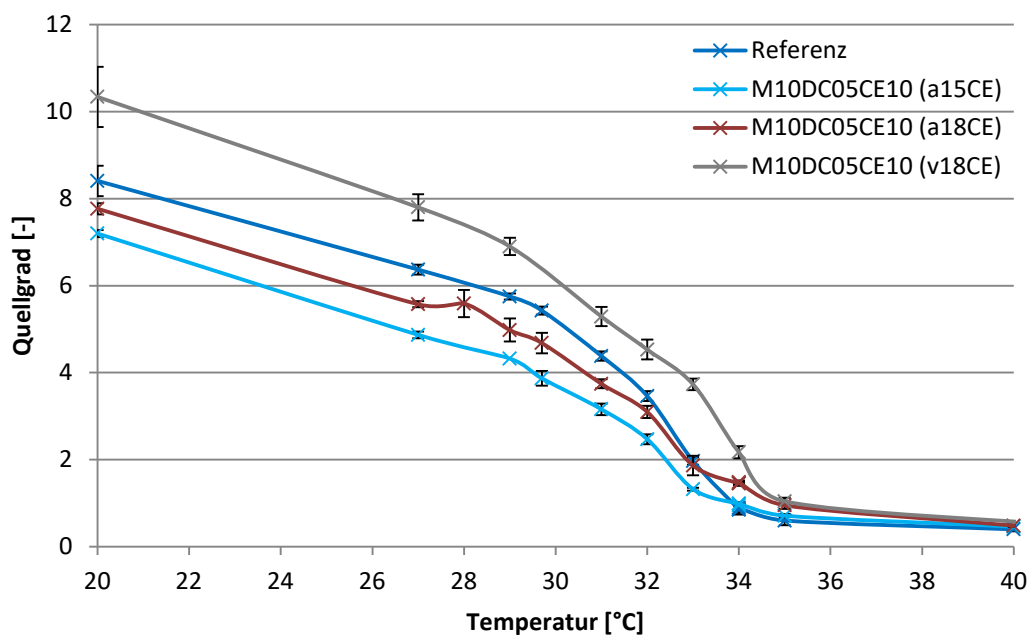


Abbildung 5.16: Temperaturabhängigkeit der Quellung Kronenether-funktionalisierter Hydrogele

Die Hydrogele mit a18CE und a15CE weisen eine deutliche Verschiebung der LCST zu niedrigeren Temperaturen auf, was infolge der Verringerung der Hydrophilie aufgrund der vergleichsweise hydrophoben Reste der Kronenetherkomponenten zu erwarten war. Je nach Größe der Kronenethereinheit ist diese Verschiebung unterschiedlich stark, wobei die LCST bei a15CE am weitesten nach links verschoben ist. Des Weiteren ist hier zu berücksichtigen, dass die Kronenetherkomponente zum Hydrogel addiert statt substituiert wurde, wodurch insgesamt ein vergleichsweise stärker vernetztes Material erhalten wird als es bei der Referenz der Fall ist. Dies führt wiederum zu einer leichten Verringerung des Quellgrads.

Diese Erklärungen greifen im Hinblick auf die dargestellten Daten nicht für das Hydrogel mit der makrocyclischen Komponente v18CE. Hier ist zu berücksichtigen, dass es sich um ein Material handelt bei dessen Synthese THF eingesetzt wurde. In dessen Folge wurde ein vergleichsweise schlechter Umsatz erreicht, was wiederum dazu führt, dass der Quellgrad deutlich höher ist als bei den anderen Materialien. Aufgrund dessen handelt es sich in Abbildung 5.16 nicht um eine LCST-Verschiebung in Richtung höherer Temperaturen, wie es vielleicht zunächst den Anschein hat, sondern um höherer Quellungsgrade infolge der Synthese bzw. des verwendeten THF. Genauer ist sogar zu beobachten, dass der Wendepunkt der dargestellten Temperaturabhängigkeit bei 32°C ist.

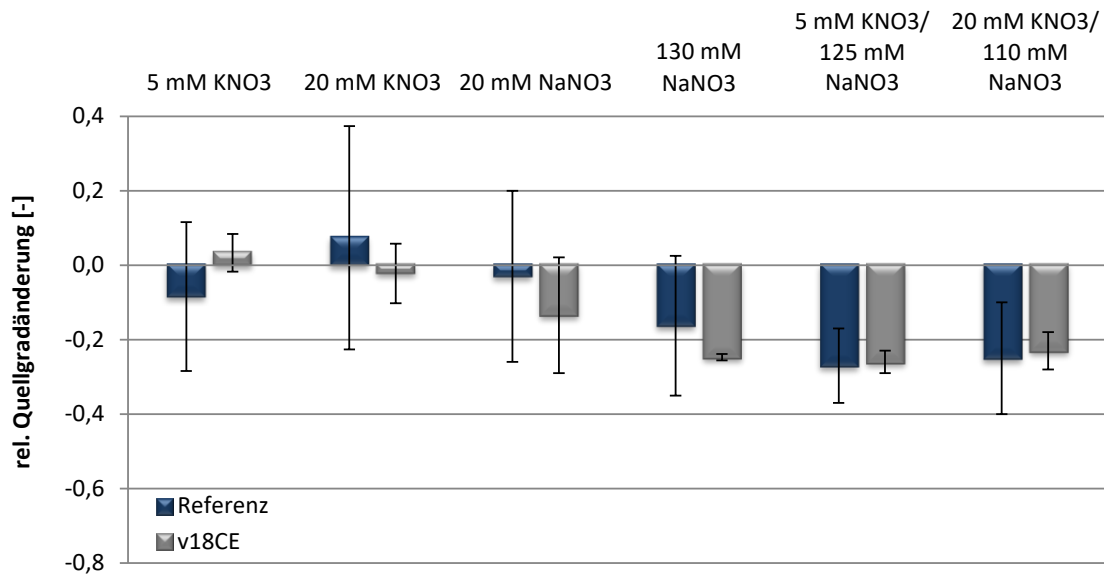
Für alle Hydrogel-Materialien gilt, dass es sich beim Phasenübergang um ein Kontinuum handelt, sodass die genaue LCST, welche sich auch hier bei etwa 32°C liegt, nicht genau bestimmt werden kann. Da es sich um ein Phasenübergangskontinuum handelt, ist zunächst keine Anpassung der Arbeitstemperatur notwendig.



### 5.2.2.2 Quellverhalten von v18CE-Hydrogelen

Nachdem die Temperaturabhängigkeit der Quellung überprüft und die Arbeitstemperatur von 32°C festgelegt ist, können die Kronenether-funktionalisierten Hydrogele hinsichtlich ihrer Quellung in Abhängigkeit der vorliegenden Ionen und Ionenkonzentration untersucht und verglichen werden. Den Anfang macht hier das v18CE-Hydrogel in nachfolgender Abbildung 5.17. Aufgetragen sind die Quellungsdaten des v18CE-Hydrogel in den bereits festgelegten Salzlösungen. Zwecks optimalem Vergleich dient hier nicht das in Wasser synthetisierte Basishydrogel als Referenz, sondern ein entsprechendes Material, welches in einer entsprechenden Wasser/THF-Mischung synthetisiert wurde.

Direkt fällt auf, dass die Quellungsdaten mit einem relativ großen Fehler behaftet sind. Dies ist auf eine mangelhafte strukturelle Homogenität der Proben infolge des unreproduzierbar partiell entweichenden THFs während der Synthese zurückzuführen. Aufgrund dieser Fehler erweist sich die Diskussion der Quellungsdaten zwischen 5 mM und 20 mM als schwierig. Hinsichtlich der Referenz sollte theoretisch keine besondere Reaktion auf die vorliegende Salzkonzentration zu beobachten sein. Zwar zeigen die Ergebnisse eine negative relative Quellgradänderung bei 5 mM und eine positive Quellgradänderung bei 20 mM  $K^+$ , allerdings liegen diese Daten im Bereich des Fehlers. Beim Kronenether-funktionalisierten Hydrogel ist die Streuung der Daten deutlich geringer, aber noch immer größer als der Mittelwert. Aufgrund der Kronenethereinheit wäre hier ein positiver Quellungseffekt zu erwarten gewesen, dieser wird zwar bei 5 mM  $K^+$  angedeutet, hätte aber auch bei 20 mM  $K^+$  zu sehen sein müssen. Deutlich zu erkennen ist hingegen die Reaktion auf die Natriumionen bei einer Konzentration von bereits 20 mM, wobei es zu einer deutlichen negativen relativen Quellgradänderung kommt. Würde diese Reaktion dem Komplexierungsmechanismus durch die Kronenethereinheit zugrunde liegen, so würde man eher einen positiven Effekt beobachten. Da dies nicht der Fall ist, kann diese Reaktion aufgrund der Streuung wiederum nur durch die Inhomogenität des Materials erklärt werden, da ein Aussalzen bei dieser geringen Konzentration eher auszuschließen ist. Hingegen ist bei höherer Salzkonzentration deutlich die negative Quellgradänderung infolge des Aussalzens zu erkennen.



**Abbildung 5.17: Ionenabhängigkeit der Quellung von v18CE-Hydrogelen bei 32°C**

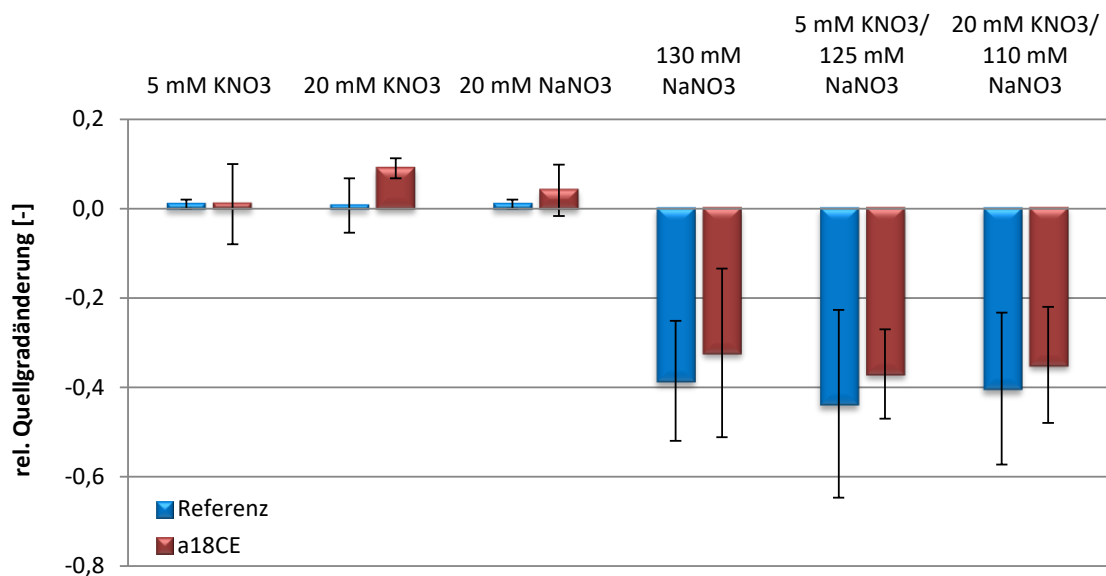
Basierend auf der Inhomogenität des Materials, der mangelhaften Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und des mangelhaften Umsatzes während der Synthese, sind diese mittels THF synthetisierten Materialien für diese Arbeit gänzlich ungeeignet. Anhand der unzureichenden Ergebnisse kann man die Eignung des v18CE nicht wirklich ausschließen, jedoch werden im Folgenden, aufgrund der optimalen Synthesebedingungen, andere makrocyclische Komponenten verwendet.

### 5.2.2.3 Quellverhalten von a18CE-Hydrogelen

Eine weitere makrocyclische Komponente stellt der Kronenether a18CE dar, wobei, aufgrund seiner hervorragenden Löslichkeit in Wasser, zur Synthese entsprechender a18CE-Hydrogele kein THF benötigt wird. Dadurch werden im Vergleich zu v18CE-Hydrogelen ein höherer Umsatz, höhere Reproduzierbarkeit sowie ein homogenes Material erhalten. Die entsprechenden Auswirkungen auf das Quellverhalten sind aus nachfolgender Abbildung 5.18 zu interpretieren. Die Quellung in Abhängigkeit von der Ionenkonzentration sollte prinzipiell analog der Theorie des v18CE-Materials erfolgen, wobei der analoge Komplexierungsmechanismus einen positiven Quellungseffekt zur Folge haben sollte.

Verglichen mit den bereits diskutierten Quelldaten des Referenzmaterials wird unter dem Einfluss einer 5 mM Kaliumionenkonzentration keine eindeutige positive Quellgradänderung beobachtet. Allerdings ist an dieser Stelle auch die relativ hohe Streuung der Ergebnisse zu berücksichtigen, die eine genaue Bewertung nicht zulässt. Eindeutiger sind die Ergebnisse bei einer Kaliumionenkonzentration von

20 mM. Hier wird eine positive relative Quellgradänderung um ca. 10 % beobachtet, welche dem Prinzip des Komplexierungsmechanismus entspricht. Durch den Vergleich mit den Quelldaten des Referenzmaterials ist klar, dass es sich um den Einfluss der Kronenetherkomponente handelt, wobei eine solche Quellgradänderung nur durch einen LCST-Shift infolge der Kaliumkomplexierung erfolgen kann.

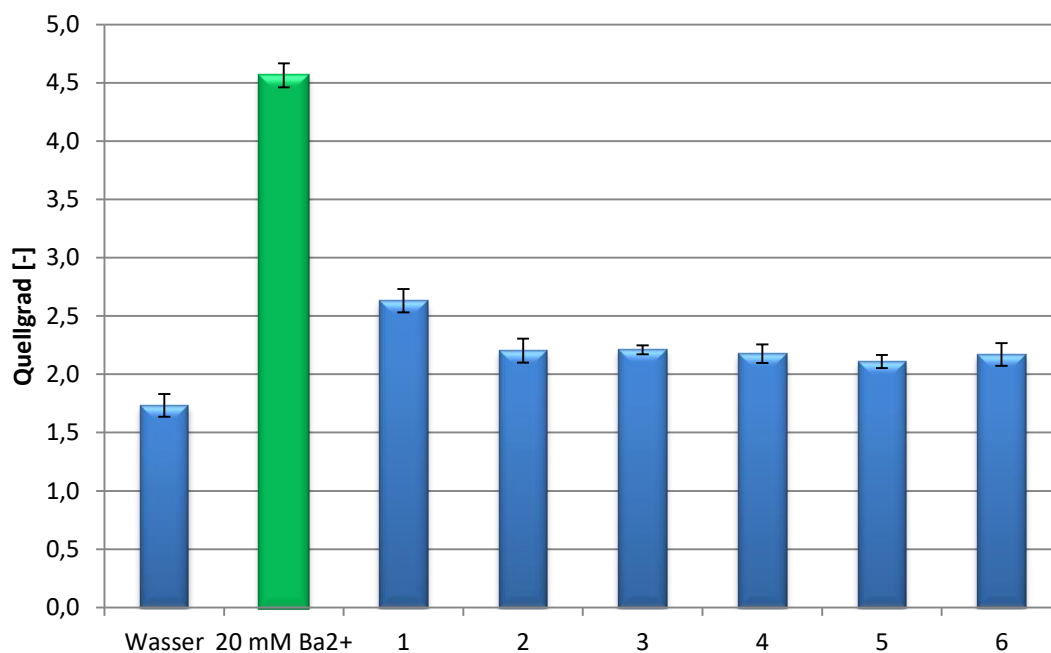


**Abbildung 5.18: Ionenabhängigkeit der Quellung von a18CE-Hydrogelen bei 32°C**

Auch der Einfluss der 20 mM Natriumionenkonzentration führt zu einem positiven Quellungseffekt. Dieser unterliegt jener der entsprechenden Kaliumionenkonzentration, was daraufhin deutet, dass das Material gegenüber Kaliumionen selektiver ist. Allerdings überlagert auch hier die vergleichsweise stärker ausgeprägte Streuung das tatsächliche Ergebnis. Zudem weist diese Beobachtung nochmals daraufhin, dass die Natriumionenkonzentration eine nicht zu vernachlässigende Querempfindlichkeit darstellt. Dies wird auch nochmal bei höheren Salz- bzw. Natriumionenkonzentrationen deutlich, wobei wiederum der Effekt des Aussalzens zu beobachten ist. Ein konkreter Effekt durch die Kaliumionenkonzentration ist aufgrund der Überlagerung des Aussalzeffektes nicht zu erkennen. Jedoch ist auch hier die Streuung der Daten zu hoch um dies eindeutig sagen zu können. Allerdings scheint das Hydrogelmateriale selbst den Aussalzeffekt in gewissem Maße zu kompensieren, was verglichen mit den Referenzdaten zu beobachten ist. An dieser Stelle ist zu berücksichtigen, dass die Kronenetherkomponente zum Hydrogelsystem addiert statt substituiert wurde. Somit

trägt diese wesentlich zu einer höher vernetzten Struktur bei, wodurch das System weniger stark kollabieren kann als bei einer geringer vernetzten Struktur.

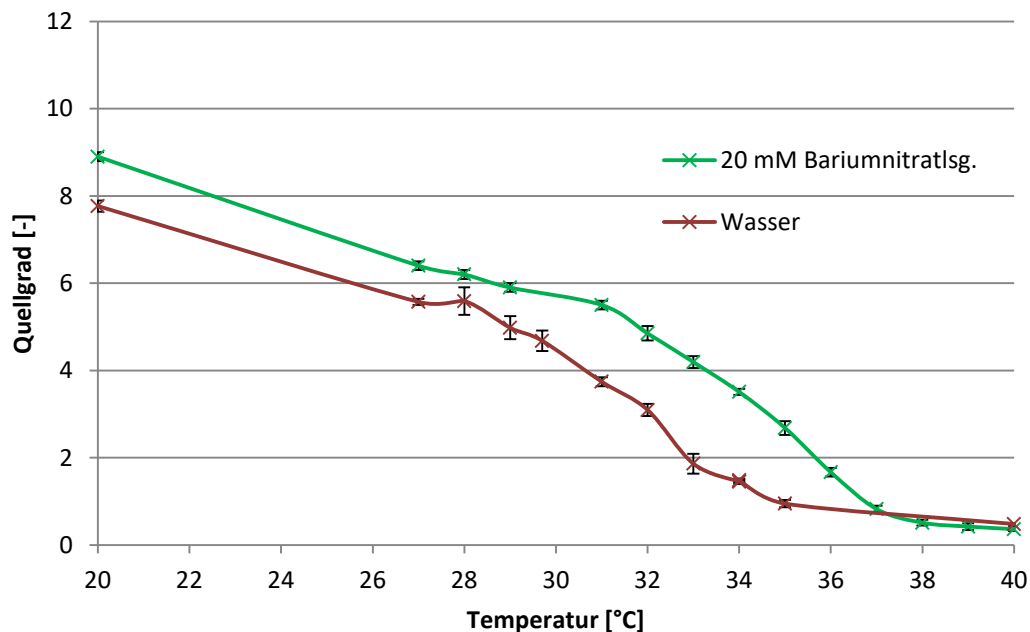
Neben dem Einfluss von Kalium- und Natriumionen wurde auch ein möglicher Einfluss des Bariumions überprüft, da aufgrund der Größe der Kronenethereinheit auch die Komplexbildung mit entsprechend größeren Ionen wie dem Bariumion möglich ist (vgl. Kapitel 2.1.3). Die ermittelten Quellgraddaten dieser Messung mit einer 20 mM Bariumnitratlösung sind in nachfolgender Abbildung 5.19 aufgeführt.



**Abbildung 5.19: Quellungsreversibilität der Bariumquellung von a18CE-Hydrogelen bei 32°C mit anschließend mehrfachen Waschvorgängen 1-6 in Wasser**

Der Quellungseffekt infolge der Komplexbildung der Bariumionen ist hier eindeutig erkennbar und liegt mit einer positiven relativen Quellgradänderung von ca. 65 % weit über den Werten der bisherigen Daten für die entsprechenden Konzentrationen an Kalium- bzw. Natriumionen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Ladungsabstoßung zwischen den gefangenen Bariumionen große Zwischenräume in der Hydrogelstruktur hervorruft, sodass mehr Wasser eingelagert werden kann.<sup>[97]</sup> Zudem wird das System insgesamt wesentlich hydrophiler, was dann letztendlich zu einer größeren LCST-Verschiebung führt. Um dies zu überprüfen wurde die Quellung durch Bariumionen in Abhängigkeit der Temperatur gemessen, und in nachfolgender Abbildung 5.20 der Temperaturabhängigkeit der Quellung in reinem Wasser gegenübergestellt. Hier ist deutlich zu erkennen, dass der TIPS des Kronenether-

funktionalisierten Materials von ca. 32 °C (vgl. 5.2.2.1) durch die Bariumionen um etwa 2 K zu höheren Temperaturen verschoben wird.

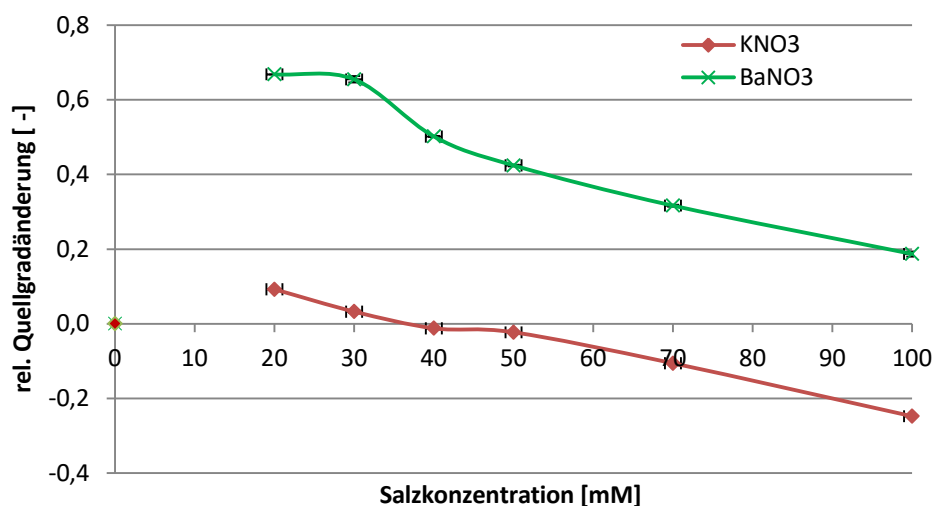


**Abbildung 5.20: Quellung von a18CE-Hydrogelen in Abhängigkeit der Temperatur**

Des Weiteren wird in Abbildung 5.19 beobachtet, dass die Bariumioneninduzierte Quellung nicht vollständig reversibel ist. Zwar sinkt der Quellgrad im Laufe mehrerer Waschvorgänge, jedoch wird auch nach sechs Waschvorgängen nicht mehr der Ausgangswasserwert erreicht. Der Grund dafür ist vermutlich die hohe Stärke der Komplexbindung zwischen Kronenether und Bariumion, welche größer ist als zwischen Kronenether und Kalium- oder Natriumion.<sup>[97]</sup>

Zur weiteren Diskussion ist in nachfolgender Abbildung 5.21 die Abhängigkeit der relativen Quellgradänderung von der Bariumkonzentration jener von der Kaliumkonzentration gegenübergestellt. Bezüglich des Bariumnitrats ist hier zu beobachten, dass eine positive Quellgradänderung lediglich bis zu einer Konzentration von etwa 25 mM stattfindet. Anschließend verringert sich diese Quellgradänderung mit steigender Konzentration bis zu einem Wert von 20 % bei 100 mM Bariumnitrat. Die Ursache für diese Quellgradänderung ist wiederum das Aussalzen infolge hoher Salzkonzentration, welches nach diesen Ergebnis bereits ab 25 mM Salzkonzentration beginnt. Generell sollte ein Aussalzen selbst jenes Wasser hinaus befördern, welches sich im Ausgangszustand (rel. Quellgradänderung von 0,00) im Hydrogel befindet, wobei eine negative relative Quellgradänderung von

beispielsweise -20 % erhalten werden müsste. Stattdessen stimmt diese verbleibende positive Quellgradänderung von 20 % mit den Ergebnissen aus Abbildung 5.19 im Anschluss an die Waschvorgänge überein. Die Gründe sind auch hier wieder die Ladungsabstoßung zwischen den gefangenen Bariumionen, wodurch große Zwischenräume in der Hydrogelstruktur und ein großes Volumen entstehen, sowie die hohe Stärke der Komplexbindung zwischen Kronenether und Bariumion.



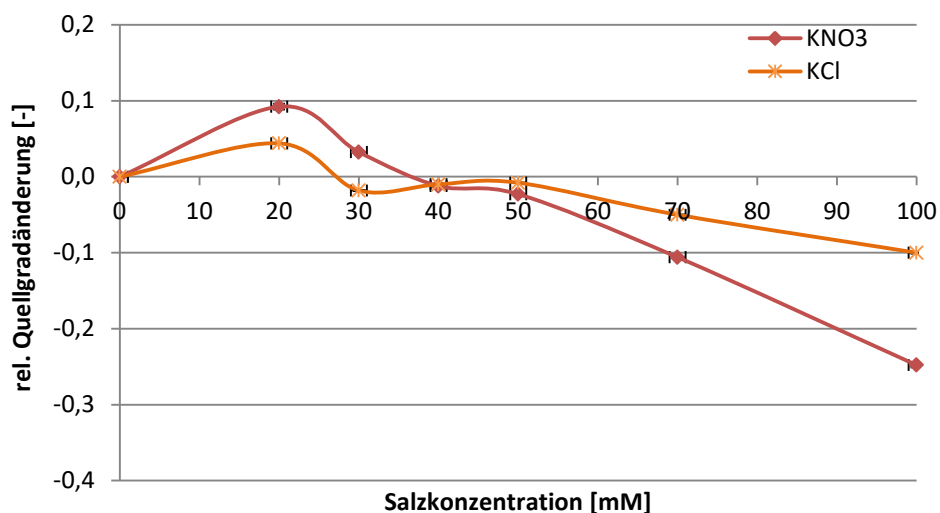
**Abbildung 5.21: Quellung von a18CE-Hydrogelen bei 32°C in Abhängigkeit der Salzkonzentration (Barium vs. Kalium)**

Hinsichtlich der späteren Anwendung ist dieser signifikante Einfluss des Bariums auf das Hydrogelquellverhalten zwar irrelevant, da sich im Blut kein Barium befindet, allerdings könnte die Messung mit Barium ein nützlicher Parameter bei der Optimierung des Hydrogelmaterials sein. Selbst wenn beispielsweise die Quellungsänderung für die relevanten Ionen sehr gering ist und somit Raum für Interpretationen besteht, so bestätigt die Messung mit Bariumionen doch eindeutig die Funktionsweise dieses Hydrogelsystems.

Analog zum Bariumnitrat ist auch das Kaliumnitrat betreffend in Abbildung 5.21 zu beobachten, dass eine positive Quellgradänderung lediglich bis zu einer Konzentration von etwa 20 mM erreicht wird. Anschließend folgt auch hier mit steigender Konzentration eine Verringerung der Quellgradänderung, wobei das Material im Bereich von 40 bzw. 50 mM Kaliumnitrat seinen Ausgangsquellgrad erreicht, bis es mit weiter steigender Salzkonzentration eine negative relative Quellgradänderung von ca. -23 % bei 100 mM einnimmt. Dementsprechend scheint,

unter Hinzuziehen der Ergebnisse mit Bariumnitrat, generell ein Aussalzen infolge der Salzkonzentration bereits ab ca. 20 mM zu erfolgen.

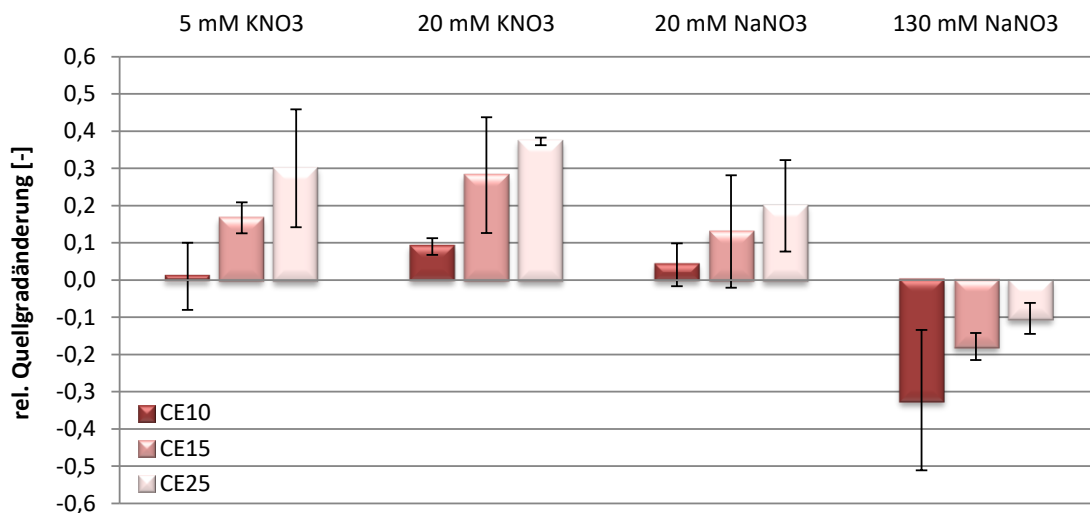
Neben den Einflüssen der unterschiedlichen Kationen auf das Hydrogelquellverhalten sind auch jene der verschiedenen Anionen zu berücksichtigen und zu prüfen. Bisher wurden ausschließlich Nitrate bei der Hydrogeloptimierung verwendet um gegebenenfalls Vergleiche mit der Literatur anstellen zu können. Hinsichtlich der Blutzusammensetzung sind insbesondere Chloride interessant. Dementsprechend werden in nachfolgender Abbildung 5.22 die Einflüsse der Kaliumnitrat- bzw. Kaliumchloridkonzentration auf das Quellverhalten betrachtet. Zunächst fällt auf, dass das Quellverhalten qualitativ vom Anion unabhängig ist. Quantitativ sind bei 20 bzw. 30 mM ein Unterschied zu sehen, wobei die Quellgradänderung durch Kaliumnitrat vergleichsweise doppelt so hoch ist. Weitere quantitative Unterschiede sind ab einer Konzentration oberhalb 50 mM zu beobachten, wobei es mit Kaliumchlorid zu einem weniger starken Aussalzen kommt, als mit Kaliumnitrat. Der Grund für diese quantitativen Unterschiede ist die Sorption der Anionen an den Polymersegmenten, wobei die Wechselwirkungen je nach Anion unterschiedlich stark sind.



**Abbildung 5.22: Quellung von a18CE-Hydrogelen bei 32°C in Abhängigkeit der Salzkonzentration (Nitrat vs. Chlorid)**

Sämtliche Kronenether-funktionalisierte Hydrogele enthalten an Kronenetherkomponente einen Massenanteil von 10 % bezogen auf den Gesamtmonomeranteil. Eine Steigerung des Anteils an Kronenetherkomponente

könnte eine Optimierung hinsichtlich des Quellverhaltens darstellen, wobei möglicherweise eine deutliche Steigerung der Quellgradänderung oder der Reproduzierbarkeit erreicht wird. In Abbildung 5.23 werden mit CE10 (10 %), CE15 (15 %) und CE25 (25 %) verschiedene Anteile an Kronenetherkomponente und ihr Einfluss auf das Quellverhalten gegenübergestellt.



**Abbildung 5.23: Quellung von a18CE-Hydrogelen in Abhängigkeit des Kronenethermonomeranteils bei 32°C**

Es fällt direkt auf, dass mit steigendem Kronenetheranteil auch die relative Quellgradänderung steigt. Besonders im Vergleich zu dem bisher verwendeten CE10 sind mit einem höheren Anteil auch deutlich Unterschiede je nach Ionenkonzentration zu erkennen. Bei CE15 beispielsweise, also einer Erhöhung des CE-Anteils um 50 %, wird mit einer Quellgradänderung von ca. 17 % ein sehr deutliches Ergebnis bei 5 mM Kaliumionen erreicht. Mit steigender Ionenkonzentration steigt auch die Quellgradänderung bei 20 mM Kaliumionen weiter deutlich an. Der Grund für diese Steigerung der Quellgradänderung ist, dass mit einem höheren CE-Anteil auch mehr Ionen komplexiert werden können, wodurch auch mehr Wasser in das System transportiert wird. Dadurch und bereits durch den CE wird das Hydrogelsystem hydrophiler indessen Folge das System quillt. Parallel verschiebt sich die LCST, was ebenfalls ein Quellen des Systems bei 32 °C verursacht. Qualitativ ist dies auch bei CE25 zu beobachten, wobei die Quellgradänderung quantitativ stärker ausgeprägt ist. Berücksichtigt man allerdings das Verhältnis der CE-Anteile zu einander, so steigt die Quellgradänderung bei CE25



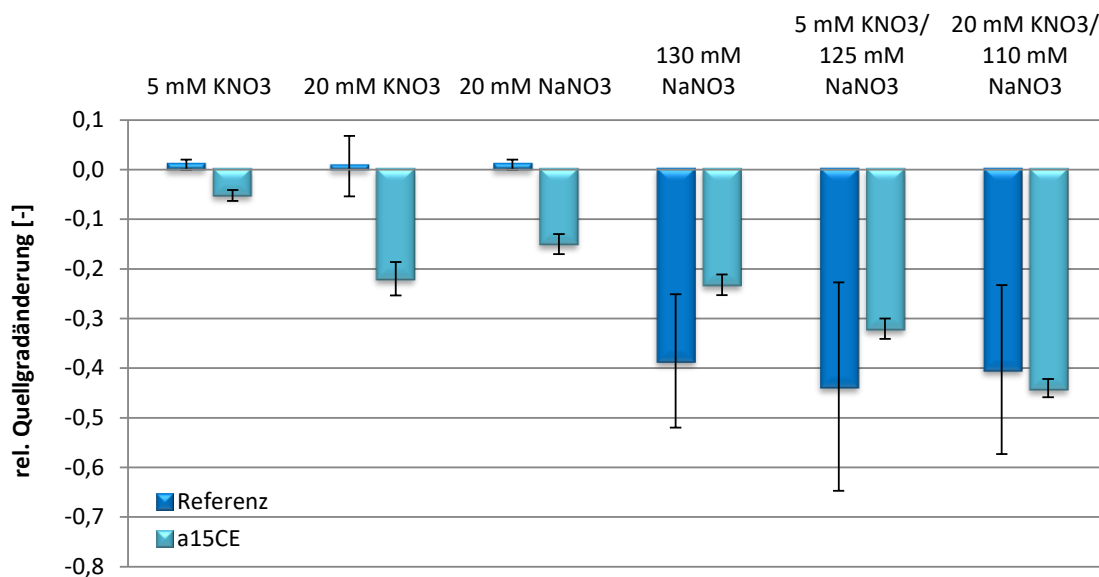
in geringerem Maße als beim CE15. Es liegt also keine lineare Abhängigkeit der Quellgradänderung zum CE-Anteil vor. Dies lässt sich dadurch begründen, dass mit steigender Hydrophilie und der Verschiebung der LCST ein Verlust an Sensitivität einhergeht. Diese Schlussfolgerung wird im Späteren noch weiter diskutiert.

Im Vergleich mit den Ergebnissen für 20 mM Natriumionen, die niedrigere Quellgradänderungen aufweisen, wird bei CE15 und CE25 dann auch nochmal deutlich, dass die Komplexierung von Kalium gegenüber Natrium bevorzugt wird. Deutliche Unterschiede sind auch bei hoher Natriumkonzentration von 130 mM zu sehen, wobei das Aussalzen mit steigendem CE-Anteil verringert wird. Grund ist auch hier wieder die deutlich höhere Hydrophilie des Hydrogelsystems infolge des CE-Anteils.

Zusammengefasst gilt für das Kronenether-funktionalisierte Hydrogel mit der Komponente a18CE, dass es prinzipiell funktioniert. So wird bei 20 mM Kaliumionen eine deutliche Reaktion gezeigt, die signifikant größer ist als bei einer vergleichbaren Natriumionenkonzentration. Dennoch stellt Natrium eine Querempfindlichkeit dar. Zudem stellt insbesondere das Aussalzen bei hoher Salzkonzentration eine Herausforderung dar. Des Weiteren ist die gewünschte Funktion bei der niedrigen medizinisch relevanten Kaliumkonzentration nicht vorhanden. Möglichkeiten zur Optimierung bieten die Erhöhung des Kronenetheranteils im Hydrogel, sowie die Verwendung von Bariumionen als Indikator der gewünschten Funktionsweise.

### 5.2.2.4 Quellverhalten von a15CE-Hydrogelen

Neben dem zuvor gezeigten Komplexierungsmechanismus des Typs 1:1 bei den a18CE-Hydrogelen ist für die angestrebte Anwendung auch der Komplexierungsmechanismus des Typs 2:1 der a15CE-Hydrogele interessant (vgl. Kapitel 2.1.3). Diesen gilt es im Folgenden zu untersuchen, wobei in Abbildung 5.24 die Ionenabhängigkeit der Quellung entsprechender Kronenether-funktionalisierter Gele bei 32°C dargestellt sind. Zum Vergleich dienen wiederum die Daten des Referenzhydrogels.



**Abbildung 5.24: Ionenabhängigkeit der Quellung von a15CE-Hydrogelen bei 32°C**

Die erste Beobachtung an dieser Stelle ist, dass durch die Salzkonzentrationen, anders als beim a18CE-Hydrogel, durchweg eine negative relative Quellgradänderung hervorgerufen wird. Der Grund dafür ist der Komplexierungsmechanismus des Typs 2:1, wobei jeweils zwei Kronenethereinheiten mit einem Kation einen 2:1 (Ligand/Kation) Sandwich-Komplex bilden, welcher die Wasserstoffbrücken-bindungen zwischen den Sauerstoffatomen des Kronenethers und den Wasserstoffatomen des Wassers stört. Infolgedessen wird die Hydrophobizität des Polymers erhöht, womit eine Verschiebung der LCST zu niedrigeren Temperaturen einhergeht, was wiederum zum Kollabieren bzw. Schrumpfen des Polymers führt.<sup>[30,31]</sup>

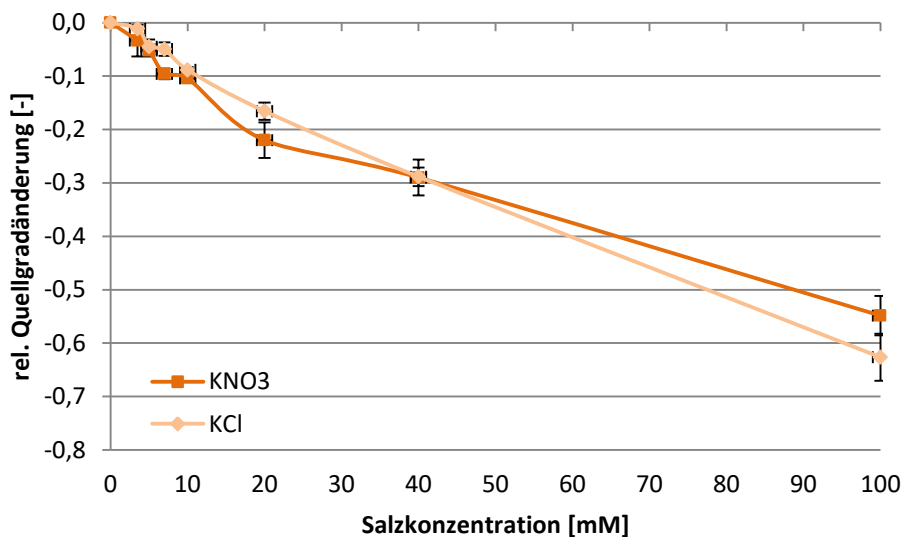
Bereits bei einer Kaliumionenkonzentration von 5 mM wird eine signifikante negative Quellgradänderung registriert, welche dann bei 20 mM deutlich größer ausfällt. Mit Bezug auf den Wasserwert schrumpft das Hydrogel um ca. 20 %. Zum Vergleich ist

auch hier wieder die Reaktion bei einer 20 mM Natriumionenkonzentration aufgetragen. Diese ist ebenfalls signifikant, da auch die Größe des Natriumions die Bildung von Komplexen zulässt. Diese Reaktion ist jedoch deutlich kleiner als bei den Kaliumionen, denn die Komplexe mit Natrium sind aufgrund der passenden Größe überwiegend 1:1-Komplexe wodurch die LCST-Verschiebung geringer ist.<sup>[30,31]</sup> Doch auch bei diesem a15CE-Hydrogel stellt die Querempfindlichkeit hinsichtlich Natriumionen eine Herausforderung dar.

Anders als bei den bisher untersuchten Kronenether-funktionalisierten Hydrogelen mit v18CE und a18CE weisen die Daten für den a15CE insgesamt eine deutlich höhere Reproduzierbarkeit auf, wobei insbesondere für die spätere Anwendung eine möglichst geringe Streuung notwendig ist. Sehr gut reproduzierbar sind auch die Daten bei hohen Salzkonzentrationen, was die Interpretation selbiger immens erleichtert. Dabei kommt es in Folge der medizinisch relevanten Natriumionenkonzentration von 130 mM zunächst zu einem Aussalzen, dieses ist jedoch geringer ausgeprägt als jener Effekt beim a18CE, wobei lediglich eine negative Quellgradänderung von ca. 20 %, analog zu 20 mM Kaliumionen, beobachtet wird. Besonders interessant ist die Tatsache, dass in Anwesenheit von 5 mM bzw. 20 mM Kaliumionen bei konstanter Gesamtsalzkonzentration von 130 mM ein eindeutiges kalium-selektives Verhalten zu sehen ist. Quantitativ betrachtet entspricht die Differenz der jeweiligen Quellgradänderung in Bezug auf die 130 mM Natriumionenkonzentration in etwa der Quellgradänderung in reiner 5 mM bzw. 20 mM Kaliumionenkonzentration. Beispielsweise wird bei einer 20 mM Kaliumionen- und einer Gesamtionenkonzentration von 130 mM eine negative Quellgradänderung von ca. 40 % erreicht, was in etwa der Summe der Quellgradänderung bei 20 mM Kalium- (20 %) und 130 mM Natriumionenkonzentration (20 %) entspricht. Sollte dieses Ergebnis als Korrelation anwendbar sein, so würde mit diesem Material der Aussalzeffekt bei dieser hohen Salzkonzentration kein Problem bei der medizinischen Anwendung darstellen.

Auch bei diesen Kronenether-funktionalisierten Hydrogelen ist zu berücksichtigen, dass die überwiegende Anzahl an Messungen mit Nitratsalzen durchgeführt wurde. Da im Blutkreislauf eher Chlorid von Bedeutung ist, ist in Abbildung 5.25 der Einfluss des Anions gegenübergestellt. Sowohl qualitativ als auch quantitativ sind die Unterschiede zwischen Kaliumchlorid und Kaliumnitrat, welche bei 20 mM und 100 mM Salzkonzentration zu sehen sind, nicht besonders groß bzw. liegen im

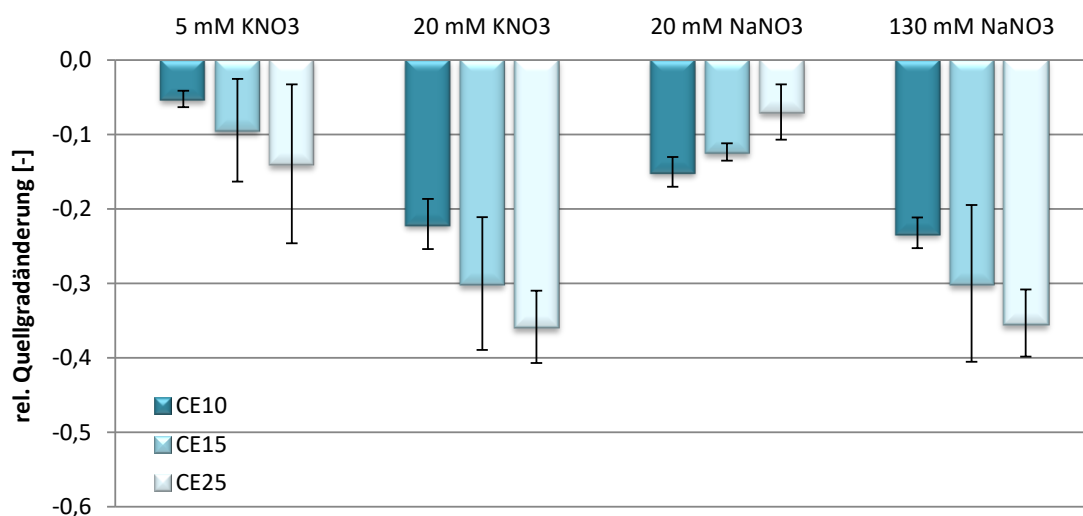
Bereich der Streuung. Insbesondere im medizinisch relevanten Konzentrationsbereich bis 10 mM sind kaum Unterschiede zu erkennen. Da kaum ein Unterschied zu erkennen ist, ist ein Einfluss des pH-Wertes auszuschließen. Hinsichtlich des Kaliumchlorids ist sogar eine nahezu lineare Konzentrationsabhängigkeit zu beobachten. Unter der Annahme, dass sich die Kaliumkonzentrationsänderung der Salzlösung infolge der Komplexierung vernachlässigbar ist, kann mittels Bindungskonstante die Abschätzung der Kronenethersättigung erfolgen. Die Sättigung liegt bei einer Kaliumsalzkonzentration von etwa 30 mM vor, sodass die Quellungsänderung in diesem Bereich überwiegend dem Effekt der Komplexierung von Kaliumionen zugeordnet werden kann. Oberhalb von 30 mM dominiert der Effekt des Aussalzens.



**Abbildung 5.25: Quellung von a15CE-Hydrogelen bei 32°C in Abhängigkeit der Salzkonzentration (Nitrat vs. Chlorid)**

Analog zum a18CE-Hydrogel besteht auch beim a15CE-Material die Möglichkeit den Kronenethermonomeranteil zu erhöhen, um so möglicherweise eine Optimierung des Materials zu erreichen. Die zu diskutierenden Daten sind in Abbildung 5.26 aufgeführt. Mit Bezug auf die Ergebnisse scheint eine Optimierung so eindeutig möglich zu sein. Sowohl bei 5 mM als auch 20 mM Kalium reagiert das Material in Abhängigkeit des Kronenethermonomeranteils, wobei mit steigendem Anteil auch die negative Quellgradänderung größer wird. Denn mit mehr Kronenethereinheiten werden mehr Kaliumionen komplexiert, was die LCST stärker verschiebt. Ebenfalls interessant ist das entgegengesetzte Verhalten bei 20 mM Natriumionen, wo die

negative Quellgradänderung mit steigendem Kronenetheranteil geringer wird. Vermutlich lässt sich dies damit begründen, dass Natriumionen überwiegend 1:1-Komplexe bilden und das System dann mit steigender Anzahl an entsprechenden Komplexen einer geringeren LCST-Verschiebung unterliegt. Anders sieht dies wiederum im Falle der 130 mM Natriumionenkonzentration aus, wo wiederum das Aussalzen überwiegt und sich das Quellverhalten wieder sowohl qualitativ als auch quantitativ analog der 20 mM Kaliumionenkonzentration verhält.



**Abbildung 5.26: Quellung von a15CE-Hydrogelen in Abhängigkeit des Kronenethermonomeranteils bei 32°C**

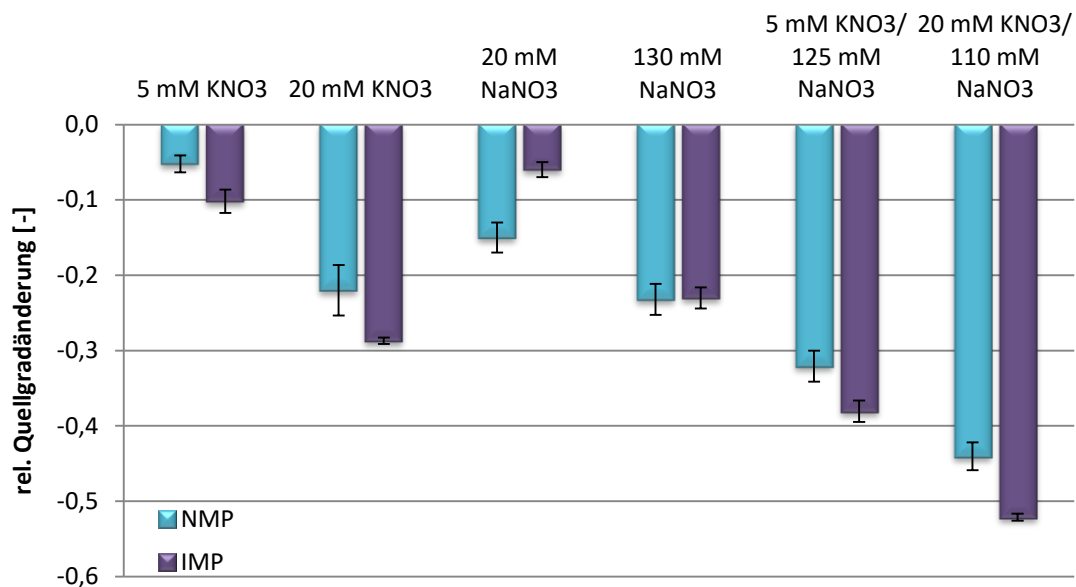
Da in diesem Fall, aufgrund des entsprechenden Komplexierungsmechanismus, eine Erhöhung des Kronenetheranteils keine Erhöhung der Hydrophilie sondern der Hydrophobizität hervorruft, droht zudem, anders als beim a18CE, kein Verlust der Sensitivität des Materials. Somit ist dieses System weniger stark limitiert. Die Grenze ist hier wohl eher, dass das Material bei einer bestimmten Quellgradänderung maximal geschrumpft ist.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die a15CE-Materialien sehr viel versprechend sind. Sie weisen sowohl eine Ionen- bzw. Salzkonzentrationsabhängigkeit, insbesondere im medizinisch relevanten Bereich, sowie eine hohe Reproduzierbarkeit auf. Das  $K^+$ -konzentrationsabhängige Quellverhalten kann zudem obgleich der hohen Natriumionenkonzentration im Hintergrund sehr gut beobachtet werden. Eventuell ist es möglich daraus eine Korrelation ziehen zu können. Des Weiteren ist die Optimierung des Materials durch

eine Erhöhung des Kronenethermonomeranteils möglich, wobei die Querempfindlichkeit gegenüber Natriumionen reduziert werden kann.

### 5.2.2.5 Quellen geprägter $\alpha$ 15CE-Hydrogele

Ein weiterer Ansatz betrifft direkt das zuvor diskutierte  $\alpha$ 15CE-Hydrogel. Da sich zwischen Kronenether und Kaliumion 2:1-Komplexe bilden, liegt die Vermutung nahe, dass man eine Optimierung hinsichtlich der selektiven Komplexierung von Kaliumionen erreichen kann, in dem man eine diesbezüglich vorgefertigte Struktur vorlegt, welche durch die Prägung des Materials während der Synthese zu erzielen ist. Dazu wird vor der Initiierung der Synthese eine bestimmte Menge an Kaliumionen der Reaktionsmischung hinzugegeben, welche mit den gelösten Kronenethermonomermolekülen ihre begünstigten 2:1-Komplexe bilden. Dadurch sollten sich die jeweiligen Moleküle dann in optimalen Abständen zueinander befinden, um, im Anschluss an die Synthese und das Herauswaschen der Kaliumionen, wiederholt perfekte Komplexe bilden zu können. Ein zu großer Überschuss an Kaliumionen bei der Synthese würde zur Bildung von 1:1-Komplexen führen.

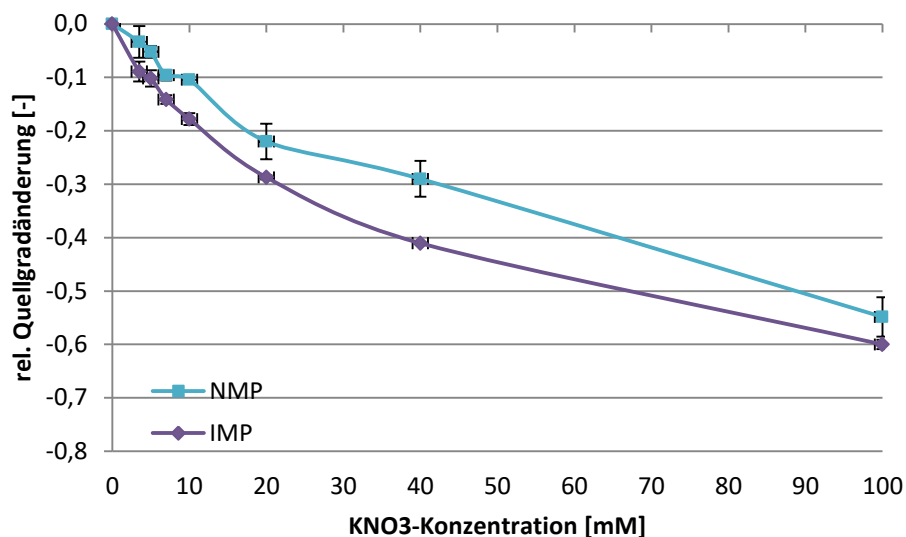


**Abbildung 5.27:** Ionenabhängige Quellung geprägter vs. ungeprägter  $\alpha$ 15CE-Hydrogele bei 32°C

Die entsprechenden Ergebnisse der Quellungsexperimente sind in Abbildung 5.27 aufgeführt. Hier werden die Ergebnisse des geprägten Hydrogels (IMP, *imprinted*) zum direkten Vergleich dem ungeprägten Hydrogel (NMP, *non-imprinted*)

gegenübergestellt. Es fällt sofort auf, dass bei Kaliumkonzentrationen von 5 mM bzw. 20 mM die negative Quellgradänderung deutlich größer geworden ist, da nun Kronenethereinheiten in der Polymerstruktur paarweise platziert sind, sodass sie leichter und mehr Kaliumionen wie eine Venusfliegenfalle einfangen können, um 2:1-Komplexe zu bilden.<sup>[58]</sup> Zwar liegt der Betrag der beobachteten Vergrößerung der negativen Quellgradänderung in beiden Fällen lediglich bei ca. 5 %, jedoch stellt dies für 5 mM Kaliumionen eine Verdopplung von ca. -5 % auf ca. -10 % dar. Somit wurde eine deutliche Optimierung für den medizinisch relevanten Bereich erzielt. Sehr interessant ist auch die signifikante Verringerung der Quellgradänderung bei 20 mM Natriumionen. Vermutlich ist dies auf die geringere Größe des Natriumions zurückzuführen, wobei die begünstigten 1:1-Komplexe aufgrund der paarweise auftretenden Kronenethereinheiten infolge von Abstoßungskräften untereinander nicht zustande kommen können.

Aufgrund der geringeren Streuung ist zudem zu erkennen, dass die ohnehin bereits sehr hohe Reproduzierbarkeit durch diese Optimierung nochmals verbessert wurde. Dies wird nochmal in detaillierten Konzentrationsabhängigkeit in Abbildung 5.28 beim Vergleich der einzelnen Datenpunkte verdeutlicht.

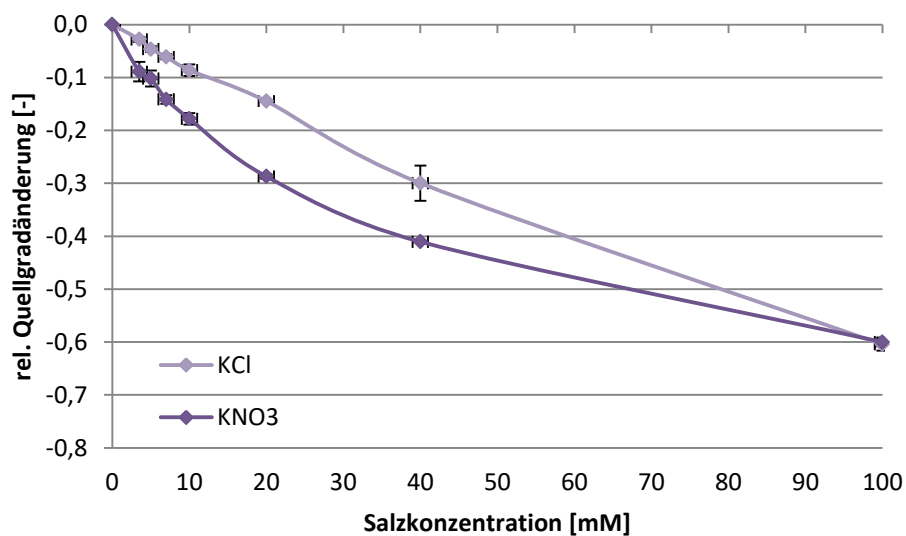


**Abbildung 5.28: Konzentrationsabhängige Quellung geprägter vs. ungeprägter a15CE-Hydrogele bei 32°C**

Während die Daten für das NMP-Hydrogel mit einer mehr oder weniger linearen Konzentrationsabhängigkeit bereits in Abbildung 5.25 diskutiert wurden, stehen hier nun die Daten des IMP-Materials im Fokus, wobei die Konzentrationsabhängigkeit

einen polynomischen Verlauf aufgrund der eintretenden Sättigung (vgl. S.100) zeigt. Im medizinisch relevanten Bereich bis etwa 10 mM kann man sogar annähernd von einer linearen Abhängigkeit von der Konzentration sprechen. Im Vergleich zum NMP gilt für den kompletten Konzentrationsbereich bis 100 mM, wie schon in Abbildung 5.27 für beispielhafte Konzentrationen angedeutet, dass das IMP durchweg eine höhere negative Quellgradänderung aufweist. Dies bestätigt nochmals deutlich, dass der Präigungsansatz eine gelungene Optimierung darstellt.

Wiederum ist zu berücksichtigen, dass bei den Messungen Nitratsalze verwendet wurden, im Blutkreislauf jedoch eher Chloride vorkommen, weshalb auch hier wieder zum Vergleich Messungen mit Kaliumchlorid durchgeführt wurden. In Abbildung 5.29 ist dementsprechend die relative Quellgradänderung in Abhängigkeit der Salzkonzentration für Kaliumnitrat sowie Kaliumchlorid aufgetragen.

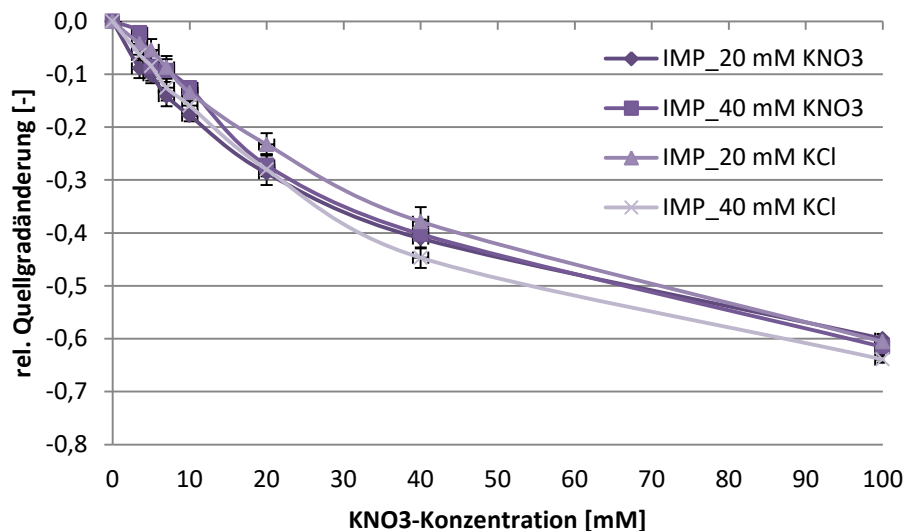


**Abbildung 5.29: Quellung geprägter  $\alpha$ 15CE-Hydrogele bei 32°C in Abhängigkeit der Salzkonzentration (Nitrat vs. Chlorid)**

Die negative relative Quellgradänderung bei Kaliumnitrat ist deutlich größer als bei Kaliumchlorid, jedoch werden bei einer hohen Salzkonzentration von 100 mM identische Werte, vermutlich infolge des Aussalzens, erhalten. Anders als die polynomisch verlaufende Konzentrationsabhängigkeit bei Kaliumnitrat, ist jene bei Kaliumchlorid nahezu linear. Weil mit Kaliumnitrat eine stärkere negative Quellgradänderung beobachtet wird, liegt zunächst die Vermutung nahe, dass dies mit der Präigung zu begründen ist, welche ebenfalls mit Kaliumnitrat durchgeführt erfolgte. Um diese Vermutung belegen zu können gilt es die Präigung selbst näher zu



betrachten. Dazu wurden weitere Materialien neben 20 mM auch mit 40 mM Kaliumnitrat sowie 20 mM und 40 mM Kaliumchlorid geprägt. So besteht gegebenenfalls die Möglichkeit eine höhere Prägung zu erreichen bzw. den Einfluss des Gegenions genauer festzustellen. Im Anschluss an die Prägung wurde zum Vergleich wiederum die Abhängigkeit von der Salzkonzentration gemessen. Die Abhängigkeit von der Kaliumnitratkonzentration ist in Abbildung 5.30 dargestellt.

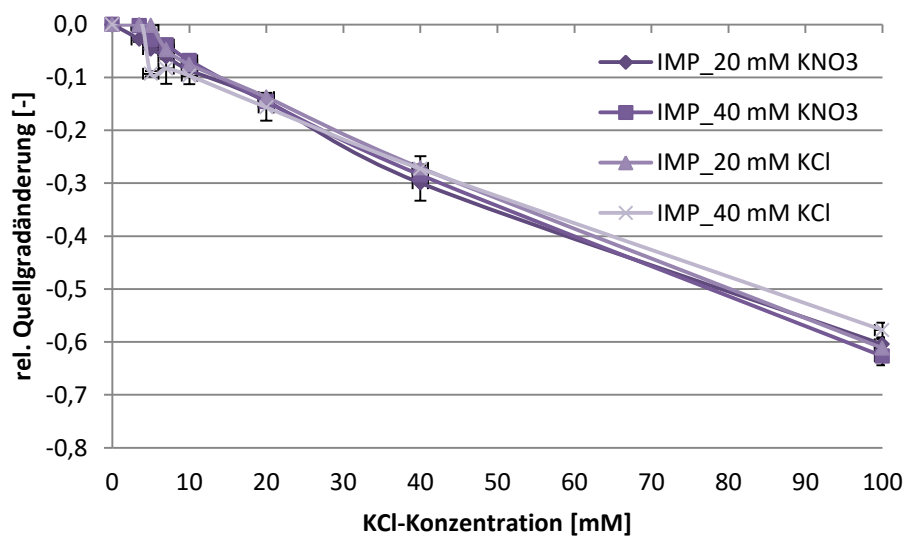


**Abbildung 5.30: Quellung von Hydrogelen unterschiedlicher Prägung bei 32°C in KNO<sub>3</sub>**

Hier ist zunächst deutlich erkennbar, dass für alle vier Materialien der identische polynomische Verlauf gemessen wird. Zudem liegen die Daten quantitativ auf einem sehr ähnlichen Niveau, wobei die Unterschiede im Bereich der Streuung liegen. Das heißt gleichzeitig, dass das Quellverhalten unabhängig davon ist, welches Gegenion eingesetzt wurde. Außerdem hat eine Erhöhung der Templatkonzentration während der Synthese scheinbar nicht zu einer Verbesserung der Prägung geführt.

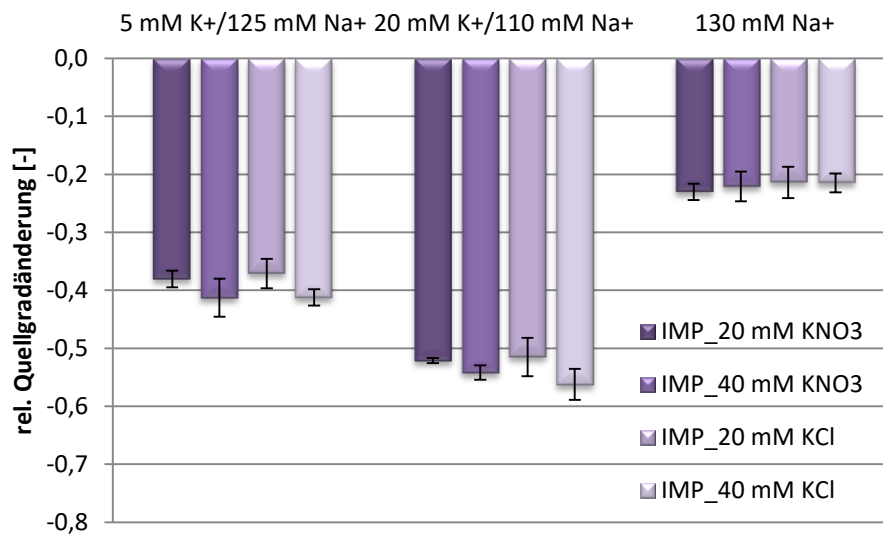
Zum weiteren Vergleich ist in Abbildung 5.31 die Abhängigkeit von der Kaliumchloridkonzentration aufgetragen, wobei auch hier wieder alle vier Materialien einen identischen linearen Verlauf aufweisen. Und wieder sind quantitativ keine Unterschiede festzustellen mit denen sich eine Abhängigkeit vom Templat bzw. der Templatkonzentration identifizieren ließe. Gleichzeitig wird mit diesen Daten die zuvor angestellte Vermutung widerlegt, dass es aufgrund der Prägung mit Kaliumnitrat auch bei der entsprechenden Quellung in Kaliumnitrat zu einer stärkeren negativen Quellgradänderung kommt, als mit Kaliumchlorid. Somit kommt dieser Einfluss nicht von der Prägung, sondern vom Einfluss des Gegenions selbst. In der

Literatur<sup>[118]</sup> wird der Einfluss des Gegenions auf das Quellverhalten von Hydrogelen beschrieben. Verglichen wurde die Quellung in Gegenwart verschiedener Kaliumsalze, wobei die Quellung in Gegenwart von Kaliumnitrat geringer war als bei Kaliumchlorid. Dieser Effekt wird auf mehrere thermodynamische Parameter zurückgeführt, welche mit der Ordnung und Stärke von Interaktionen von Wasser um ein Anion herum in Beziehung stehen. Dies betrifft insbesondere die Oberflächenladungsdichte sowie die Hydratations-enthalpie.



**Abbildung 5.31: Quellung von Hydrogelen unterschiedlicher Prägung bei 32°C in KCl**

Der Vollständigkeit halber sind in nachfolgender Abbildung 5.32 die Ergebnisse der ionenabhängigen Quellung mit Gemischen für alle Prägungsansätze aufgetragen. Insgesamt kommt es bei allen Materialien bei 130 mM Natriumionen zum Aussalzen, wobei untereinander kein quantitativer Unterschied dieses Effekts zu beobachten ist. Somit ist das Ausmaß des Aussalzens bei hoher Natriumkonzentration unabhängig von der Templatart und -konzentration während der Prägung. In Anwesenheit von Kaliumionen kommt es aufgrund der Prägung zu deutlichen Effekten trotz hoher Natriumsalzkonzentration. Bei beiden Gemischen ist zu erkennen, dass die Daten für die Prägung mit 20 mM Kaliumnitrat bzw. -chlorid sehr ähnlich sind. Analoges gilt für die Prägung mit 40 mM Kaliumsalzen, wobei die negative Quellgradänderung um wenige Prozentpunkte höher liegt. Somit hat die Templatkonzentration bei der Prägung hier einen gewissen Einfluss, aufgrund des quantitativen Effekts ist es vorerst jedoch nicht notwendig vom Prägungsansatz mit 20 mM Kaliumnitrat abzuweichen oder gar mit weiteren höheren Konzentrationen zu experimentieren.



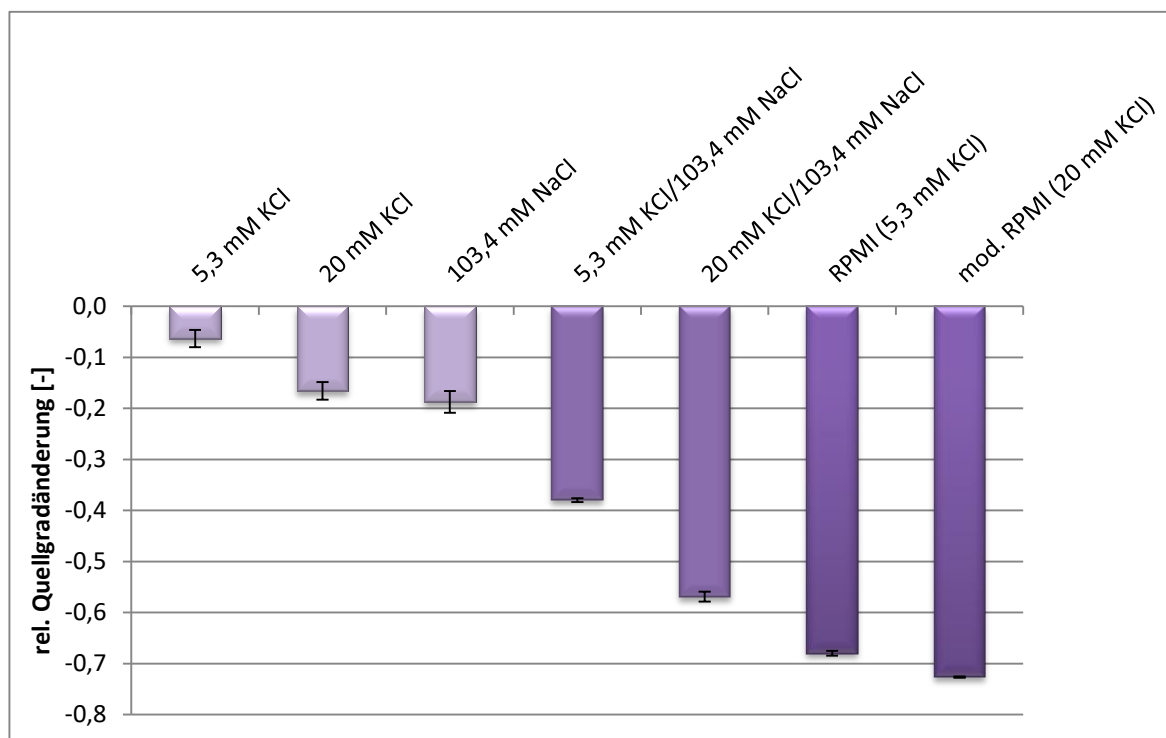
**Abbildung 5.32: Ionenabhängige Quellung von Hydrogelen unterschiedlicher Prägung bei 32°C**

Hinsichtlich der späteren Anwendung im Blutkreislauf wurde das geprägte Hydrogelmateriale des Weiteren in einem blutserumähnlichen Medium zu Quellen gebracht um zu prüfen inwieweit das Material bereits unter realen Bedingungen funktioniert und ob mögliche Querempfindlichkeiten zu identifizieren sind. Dabei handelt es sich um die sogenannte RPMI-1640 Lösung von ThermoFisher Scientific. Dieses Medium enthält neben einigen Aminosäuren und Vitaminen auch diverse anorganische Salze sowie Glukose und Glutathion, wobei die genaue Zusammensetzung dem Anhang zu entnehmen ist. Nicht enthalten sind Lipide oder Wachstumsfaktoren. Da die Vitamine und Aminosäuren überwiegend in Konzentrationen von  $<0,2$  mM vorliegen und nur wenige Aminosäuren Konzentrationen von 1 bzw. 2 mM aufweisen, sind insbesondere die anorganischen Salze von Bedeutung. Die vorhandenen anorganischen Salze und Salzkonzentrationen sind in nachfolgender **Tabelle 5.10** aufgelistet.

**Tabelle 5.10: Anorganische Salze in der RPMI-Lösung<sup>[119]</sup>**

Komponente	Molare Masse [g/mol]	Konzentration [mM]
Calciumnitrat Tetrahydrat	236	0,4
Magnesiumsulfat	120	0,4
Kaliumchlorid	75	5,3
Natriumhydrogencarbonat	84	23,8
Natriumchlorid	58	103,4
Natriumdihydrogenphosphat	142	5,6

Zur Überprüfung des Quellverhaltens erfolgte die Quellung des geprägten Hydrogelmaterials in reiner RPMI-Lösung mit einer Kaliumchloridkonzentration von rund 5,3 mM sowie in einer modifizierten RPMI-Lösung, in welcher die entsprechende KCl-Konzentration auf 20 mM manuell erhöht wurde. Zum Vergleich wurden reine Lösungen entsprechender Kaliumchlorid- bzw. Natriumchloridkonzentration sowie entsprechende Gemische erstellt. Die Quellungsergebnisse dieser Lösungen sind mittels Abbildung 5.33 zu diskutieren.



**Abbildung 5.33: Quellung geprägter  $\alpha$ 15CE-Hydrogele bei 32°C in einer RPMI-Lösung**

Die Ergebnisse der Quellung in den reinen Salzlösungen bzw. Kalium/Natrium-Gemischen wurden bereits diskutiert und entsprechen auch hier den bisherigen Daten, wobei es mit hoher Natriumionenkonzentration zum Aussalzen und zusätzlichen Effekten in Anwesenheit von Kaliumionen kommt. Bei der RPMI-Lösung sowie der modifizierten RPMI-Lösung wird eine höhere negative Quellgradänderung beobachtet, als bei den Gemischen mit ähnlichen Salzkonzentrationen. Dabei ist zudem die Differenz untereinander, also zwischen 5,3 mM und 20 mM Kaliumionen, geringer verglichen mit den reinen Lösungen oder Gemischen. Der Grund für diese Beobachtung sind vermutlich weitere Querempfindlichkeiten, die bisher noch nicht berücksichtigt wurden. Den nächstgrößten Einfluss haben hier vermutlich das enthaltene Natriumhydrogencarbonat und Natriumhydrogenphosphat. Zum einen

wird dadurch die Gesamtnatriumionenkonzentration erhöht, zum anderen könnten auch diese beiden Gegenionen einen Einfluss haben. Eine genauere Untersuchung der Querempfindlichkeiten ist daher unumgänglich und ist Gegenstand des nächsten Kapitels.

Zusammengefasst stellt der Prägungsansatz eine deutliche Optimierung des Komplexierungsmechanismus des Typs 2:1 der  $\alpha$ 15CE-Hydrogele dar. Es konnte so ein ionenabhängiges Quellverhalten erreicht werden, welches im Vergleich zum ungeprägten Ansatz quantitativ stärker ausgeprägt aus. Es wurde gezeigt, dass dieses Quellverhalten nicht ausschließlich bei reinen Lösungen sondern auch entsprechenden Gemischen auftritt. Ein Unterschied wurde in Abhängigkeit des Gegenions beobachtet, sodass auch dieser Parameter zu berücksichtigen ist. Außerdem ist auf weitere Querempfindlichkeiten zu prüfen, da die Blutzusammensetzung relativ komplex ist. Des Weiteren ist eine weitere Optimierung des Prägungsansatzes nicht notwendig, da durch die Veränderung von Templart bzw. –konzentration keine ausreichend große weitere Verbesserung des Materials zu erwarten ist.

### 5.2.3 Quellen in Abhängigkeit von Querempfindlichkeiten

Wie bereits im vorherigen Kapitel festgestellt, sind bei der Optimierung des Hydrogels hinsichtlich der geplanten Anwendung im Blutkreislauf die möglichen Querempfindlichkeiten nicht zu vernachlässigen. Um diese Störfaktoren bei der Hydrogelentwicklung berücksichtigen zu können, sind diese zunächst zu untersuchen bzw. zu identifizieren. Zu diesem Zweck erfolgte mit den Kooperationspartnern, darunter u.a. das Universitätsklinikum Erlangen, eine Auflistung mit allen physiologisch relevanten Blutbestandteilen. Diese relativ große Liste teilt sich grob in Hämatokrit (44 %) und Plasma (56 %) auf. Unter Hämatokrit fallen Leukozyten, Erythrozyten sowie Thrombozyten. Das Plasma besteht zu 90 % aus Wasser und zu 8 % aus Proteinen. Die weiteren 2 % des Plasmas beinhalten Vitamine, Hormone, Zucker, Salze, Enzyme und Fette. Die überwiegende Zahl der Blutbestandteile wird später durch eine grössenselektive Membran vom Hydrogel ferngehalten, daher sind insbesondere die anwesenden Elektrolyte für die Untersuchung der Querempfindlichkeiten von Bedeutung. Die physiologisch relevanten Elektrolyte und ihre Blutkonzentration sind in nachfolgender **Tabelle 5.11** aufgeführt.

**Tabelle 5.11: Physiologisch relevante Elektrolyte**

Elektrolyt	Konzentration [mM]
Natrium	142,2
Kalium	4,1
Calcium	2,5
Magnesium	1,2
Chlorid	103,0
Hydrogencarbonat	27,0
Phosphat	1,1
Ammonium	2,9E-2

Basierend auf diesen Daten wurden einige Salze entsprechender Kationen und Anionen ausgewählt um Quellungsexperimente hinsichtlich der Querempfindlichkeit durchzuführen. Die ausgewählten Salze und Konzentrationen sind in Tabelle 5.12 aufgelistet. Da das Kation:Anion-Verhältnis nicht bei allen Salzen 1:1 sondern gegebenenfalls auch 1:2 bzw. 2:1 ist, ist an dieser Stelle zu berücksichtigen, dass zunächst lediglich die Kationkonzentration Gegenstand der folgenden Untersuchung ist. Phosphatsalze wurden aufgrund ihrer unzureichenden Löslichkeit zunächst außen vor gelassen.

**Tabelle 5.12: Ausgewählte Salze und Kationkonzentrationen**

Salz	Formel	Kationkonzentration [mM]	Anionkonzentration [mM]
Natriumhydrogencarbonat	NaHCO <sub>3</sub>	142,2	142,2
Natriumnitrat	NaNO <sub>3</sub>	142,2	142,2
Natriumcarbonat	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	142,2	71,1
Natriumchlorid	NaCl	142,2	142,2
Calciumnitrat	Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,5	5,0
Calciumchlorid	CaCl <sub>2</sub>	2,5	5,0
Magnesiumnitrat	Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,2	2,4
Magnesiumchlorid	MgCl <sub>2</sub>	1,2	2,4
Ammoniumnitrat	NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>	2,9E-2	2,9E-2
Ammoniumcarbonat	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2,9E-2	1,45E-2
Ammoniumchlorid	NH <sub>4</sub> Cl	2,9E-2	2,9E-2

Mit diesen Salzlösungen wurden Quellungsmessungen an Referenzgelen und geprägten a15CE-Hydrogelen durchgeführt. Zusätzlich wurden Messungen in entsprechenden Salzlösungen, denen jeweils eine 5 mM Kaliumnitratkonzentration hinzugefügt wurde, ergänzt. Die Ergebnisse dieser Messungen befinden sich, zunächst beginnend mit dem Referenzgel, in Abbildung 5.34. Anhand der bisherigen

Daten für das Referenzgel sind, aufgrund des fehlenden Kronenethers, keine ionenabhängigen Quellungseffekte zu erwarten. Sollten dennoch Effekte auftreten, könnten diese als Diskussionshilfen der nachfolgenden Ergebnisse des geprägten Hydrogels dienen. Zu erwarten sind beim Referenzgel allerdings Aussalzeffekte bei hohen Salzkonzentrationen.

Betrachtet man zunächst die niedrig konzentrierten Salzlösungen, wie jene der Ammonium-, Magnesium- sowie Calciumsalze, so sind lediglich Quellungsänderungen im niedrigen Prozentbereich bis maximal 3 % zu erkennen. Diese teils positiven teils negativen Quellungsänderungen bewegen sich somit überwiegend im Bereich der jeweiligen Standardabweichung. Diese drei Kationen werden vermutlich keine Störfaktoren darstellen, allerdings kann dies erst nach Betrachtung der Daten für das geprägte Hydrogel manifestiert werden. Erwartungsgemäß wird die hohe Natriumionenkonzentration eine starke Querempfindlichkeit darstellen, wobei dies bereits anhand von Natriumnitrat aufgezeigt wurde. Die Daten hier wurden nun um weitere Natriumsalze ergänzt und zeigen, dass der Aussalzeffekt insbesondere auch vom Gegenion abhängt. Interessant ist hier, dass mit Natriumchlorid, -carbonat sowie -hydrogencarbonat ein sehr starkes Aussalzen beobachtet wird, welches mit einer negativen Quellgradänderung von 80 % ein ähnliches Ausmaß besitzt. Vermutlich ist das Hydrogel in diesem Bereich nahezu vollständig kollabiert, sodass keine weiteren Unterschiede zwischen diesen drei Anionen zu identifizieren sind. Den größten Effekt wird dabei vermutlich das Carbonat haben, da hier die Konzentration lediglich halb so groß ist, im Vergleich zu den anderen Anionen. Bei Natriumnitrat stimmen die Daten mit etwa 25 % mit den bisherigen Ergebnissen überein, und liegen somit weit unter denen der anderen Anionen. Diese Ergebnisse hinsichtlich des Aussalzens korrelieren mit den Untersuchungen der Literatur<sup>[120,121]</sup>, wo eine Abhängigkeit von der Hofmeister-Reihe beschrieben wird, nach der das Aussalzen bei Proteinen sowie Gelen durch  $\text{NO}_3^- \ll \text{Cl}^- < \text{HCO}_3^- < \text{CO}_3^{2-}$  beschrieben wird. Dabei sind die Anionen von links nach rechts stärker kosmotrop, also destabilisieren die Wasserstruktur des Systems. Genauere Aussagen zu den Anioneneffekten lassen sich anschließend an die Diskussion der Kationen machen, indem angemessene Konzentrationen verglichen werden. Zunächst steht jedoch der Einfluss der Kationen im Fokus, welcher nun, mit Hilfe der Beobachtungen beim Referenzgel, aus den Daten des geprägten Hydrogels aus Abbildung 5.35 identifiziert werden kann.

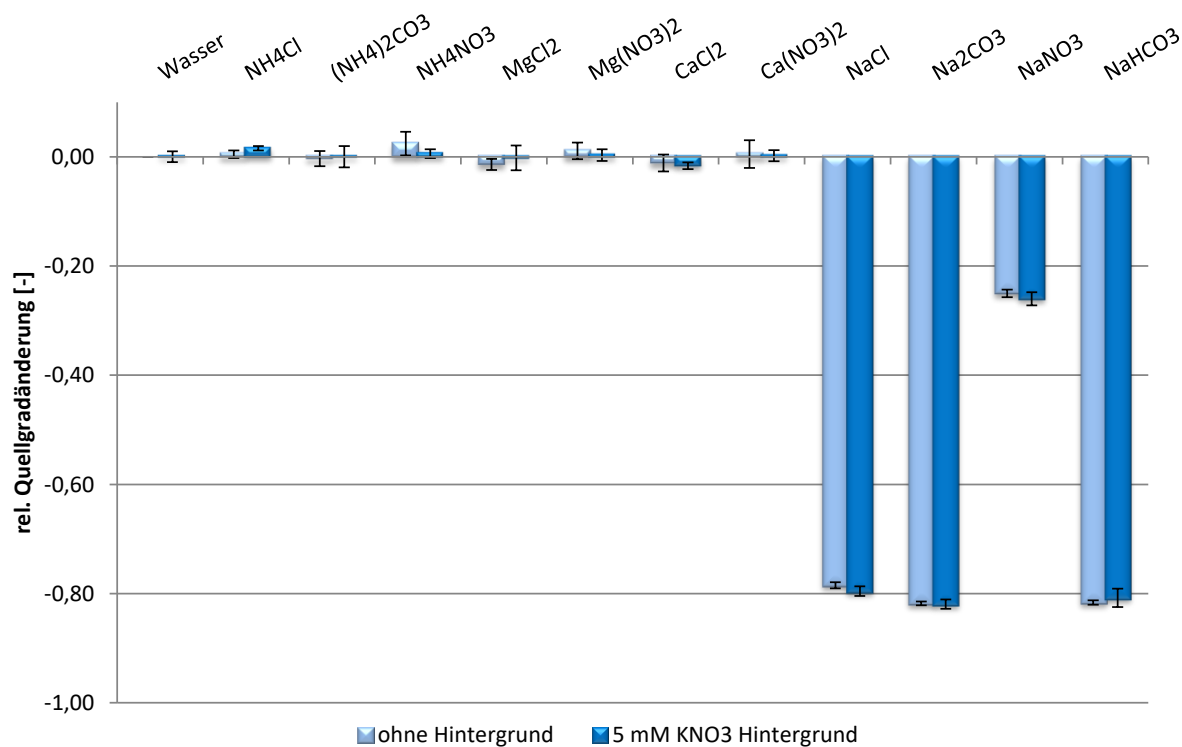


Abbildung 5.34: Quellung von Referenz-Hydrogelen bei 32°C in Salzlösungen

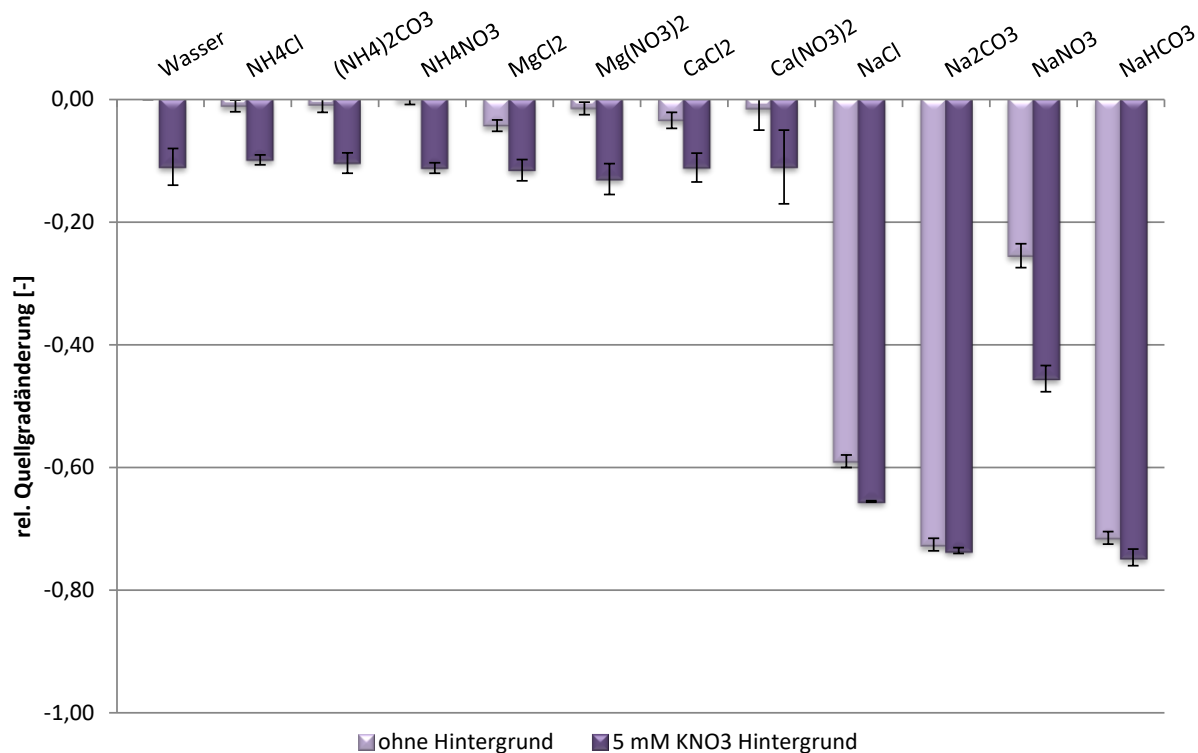


Abbildung 5.35: Quellung geprägter a15CE-Hydrogele bei 32°C in Salzlösungen

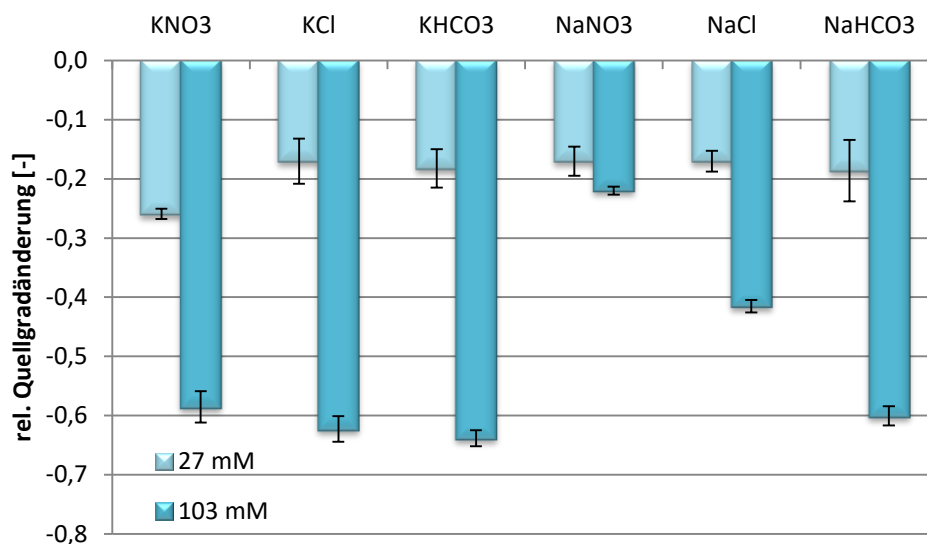


Generell kann man sagen, dass sämtliche Messungen hier negative Quellgradänderungen aufweisen, was darauf zurückzuführen ist, dass das Material ionensensitiv ist und mit sämtlichen Kationen Komplexe bildet. Beginnend mit den Ammoniumsalzen ist dieser Effekt jedoch besonders gering, was vermutlich durch die sehr niedrige physiologisch relevante Konzentration von  $2,9 \times 10^{-2}$  mM begründet ist, wobei dies analog für die niedrige Anionkonzentration gilt. Ungeachtet der Anwesenheit der Ammoniumsalze wird eine hinzugefügte Kaliumionenkonzentration von 5 mM ohne signifikanten Verlust an Quellgradänderung detektiert. Somit wird die Ammoniumkonzentration im Blutkreislauf vermutlich keine besondere Querempfindlichkeit bei der späteren Anwendung darstellen. Bei den ebenfalls niedrigen physiologischen Konzentrationen der Magnesium- bzw. Calciumsalze lassen sich eindeutige Quellgradänderungen feststellen, die dadurch begründet sind, dass die Kationen gerade noch so groß sind, dass sie Komplexe mit den Kronenethereinheiten bilden können, sofern diese strukturell optimal angeordnet sind. Auch in einem solchen Fall kommt es zu steigender Hydrophilizität des Systems was letztendlich zu einer negativen Quellgradänderung führt. Aufgrund der Prägung und der niedrigen Konzentration ist der Einfluss jedoch gering. Auch in diesem Fall haben weder Magnesium noch Calcium einen störenden Einfluss auf die qualitative oder quantitative Detektion der 5 mM Kaliumkonzentration, sodass auch die beiden Kationen bei bestehender Konzentration als Querempfindlichkeiten wegfallen.

Bei der Betrachtung der Daten bei Natriumsalzen ist dann wiederum deutlich der Einfluss des Aussalzens auf die Quellgradänderung infolge der hohen physiologischen Natriumkonzentration zu sehen. Aufgrund der Prägung des Hydrogelmaterials wird das Ausmaß des Aussalzens etwas eingedämmt, sodass die Quellgradänderung nun deutlich  $< 80\%$  ist. Folglich dieser Tatsache kann man auch die Abhängigkeit vom Anion deutlicher erkennen. Genauer ist die Abhängigkeit von der Hofmeister-Reihe nach  $\text{NO}_3^- < \text{Cl}^- < \text{HCO}_3^- < \text{CO}_3^{2-}$  eindeutig ersichtlich. Bei Natriumnitrat ist die negative Quellgradänderung zwar dem Aussalzen entsprechend stark mit  $20\%$ , jedoch gering im Vergleich zu den anderen Natriumsalzen. Zudem stimmt das Ergebnis quantitativ mit den bisherigen Messdaten überein. Bei Natriumchlorid ist die negative Quellgradänderung dann mit  $60\%$  bereits um das Dreifache größer. Das Maximum mit ca.  $75\%$  wird bei Natriumhydrogencarbonat bzw. -carbonat erreicht, wobei an dieser Stelle nochmals zu berücksichtigen ist,

dass die Carbonatkonzentration lediglich halb so groß ist, wie jene der anderen Anionen.

Während beim Referenzgel erwartungsgemäß kein durch Kaliumionen hervorgerufener Effekt zu beobachten ist, sieht es diesbezüglich beim geprägten Material gänzlich anders aus. Ein eindeutiger kaliumselektiver Effekt ist angesichts der Prägung bei Natriumnitrat zu sehen. Auch hier deckt sich das Ergebnis sowohl qualitativ als auch quantitativ mit den bisher ermittelten Daten. Mit steigendem Aussalzen entsprechend der Hofmeister-Reihe<sup>[122,123]</sup> verringert sich dann auch der Effekt des Kaliumions. Dennoch ist auch bei Natriumchlorid und –hydrogencarbonat ein Effekt mit einer Quellgradänderungsdifferenz von 5 bzw. 3 % zu erkennen. Lediglich bei Natriumcarbonat ist keine Kaliumsensitivität zu beobachten. Dies ist für die spätere Anwendung allerdings unproblematisch, da Carbonat physiologisch irrelevant ist. Chlorid und Hydrogencarbonat könnten als Querempfindlichkeiten ein Problem darstellen, jedoch ist an dieser Stelle zu berücksichtigen, dass die hier diskutierten Anionkonzentrationen deutlich höher sind als im physiologischen Fall. Eine nähere Betrachtung des Einflusses der Anionen in ihrer physiologischen Konzentration erfolgt nachfolgend mittels Abbildung 5.36 und Abbildung 5.37.



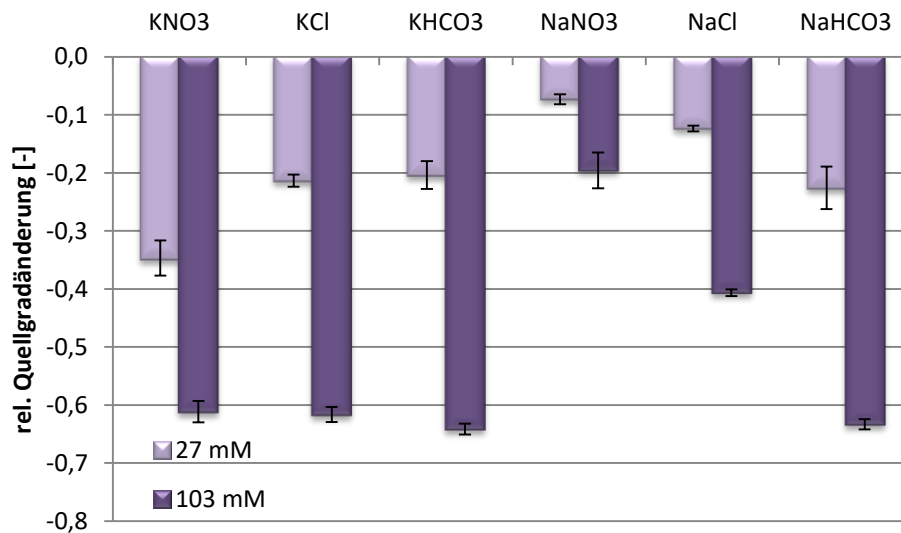
**Abbildung 5.36: Quellung ungeprägter a15CE-Hydrogele bei 32°C in Kalium- bzw. Natriumlösungen**

Zur genaueren Untersuchung des Anioneinflusses wurden das physiologisch relevante Chlorid und Hydrogencarbonat gewählt. Zum Vergleich ist auch Nitrat aufgeführt, da es in einer Vielzahl der Messungen verwendet wurde. Das Kation der

Wahl ist hier das physiologisch relevante Natrium, während zum Vergleich entsprechende Salze des Kaliums aufgeführt sind. Die verwendeten Konzentrationen von 27 mM und 103 mM entsprechen der physiologischen Konzentration an Hydrogencarbonat bzw. Chlorid.

Zunächst werden die Daten des ungeprägten  $\alpha$ 15CE-Hydrogels in Abbildung 5.36 betrachtet. Beginnend mit den Daten der 103 mM Lösungen ist festzustellen, dass bei den drei verwendeten Kaliumsalzen eine ähnliche negative Quellgradänderung von ca. 60 % erreicht wird. Dieses Ergebnis stimmt für Kaliumnitrat mit den bisherigen Daten (Abbildung 5.28) überein. In Kombination mit den beiden weiteren Kaliumsalzen bedeutet dies, dass die Quellung hier vom Anion unabhängig ist, wobei der Konzentrationsbereich vermutlich bereits im Bereich des Aussalzens liegt. Befasst man sich nun mit den entsprechenden Daten der Natriumsalze, ist deutlich eine Abhängigkeit vom Aniontyp zu erkennen. Auch hier kann das Ergebnis bei Natriumnitrat zur Überprüfung der Richtigkeit verwendet werden, denn auch diese Messung wurde bereits zuvor durchgeführt, wobei auch hier eine Übereinstimmung mit den bisherigen Daten vorliegt. Hinsichtlich der Anionabhängigkeit der Quellung ist hier, im Vergleich zum Referenzgel zuvor (Abbildung 5.34), eine eindeutige Abhängigkeit entsprechend der Hofmeister-Reihe mit  $\text{NO}_3^- < \text{Cl}^- < \text{HCO}_3^-$  zu identifizieren. Verglichen mit den Ergebnissen der Kaliumdaten fällt sofort auf, dass mit Natriumhydrogencarbonat ein ähnlicher Wert erreicht wird. Dies wäre, hinsichtlich der angestrebten Anwendung bei einer Bestimmung der Kaliumkonzentration zwar problematisch, allerdings ist hier zu berücksichtigen, dass dies nicht die physiologisch relevante Konzentration an Hydrogencarbonat ist. Interessanter in diesem Konzentrationsbereich ist das Quellungsergebnis des Natriumchlorids, da es sich hierbei um die physiologisch relevante Chloridkonzentration handelt. Während die Quantität der Quellung innerhalb der Natriumsalze vom Anion abhängig ist, ist im Vergleich zwischen Natriumchlorid und Kaliumchlorid deutlich festzustellen, dass hier die Abhängigkeit vom Kation bzw. der kaliumsensitive Quellungseffekt, aufgrund des Kronenethermaterials, gegenüber der Anionabhängigkeit überwiegt. Die hohe Chloridkonzentration stellt somit zwar einen Störfaktor dar, welcher jedoch identifiziert und zusammen mit Kalibrationsdaten mathematisch kompensiert werden kann. Des Weiteren sind die Ergebnisse für die 27 mM Salzlösungen zu betrachten. Dabei dienen die Daten für Kalium- sowie Natriumnitrat wiederum zur Kontrollmessung, wobei auch hier wieder eine Übereinstimmung mit den bisherigen

Daten vorliegt. In diesem Konzentrationsbereich ist festzustellen, dass nahezu alle Salze eine ähnliche negative Quellgradänderung aufweisen. Die einzige Ausnahme ist hier wie auch in vorherigen Messungen das Kaliumnitrat. Dies bedeutet, dass keine Abhängigkeit vom Kation oder Anion zu erkennen ist. Die Lösung dieser Problematik soll der Präigungsansatz in Abbildung 5.37 liefern.

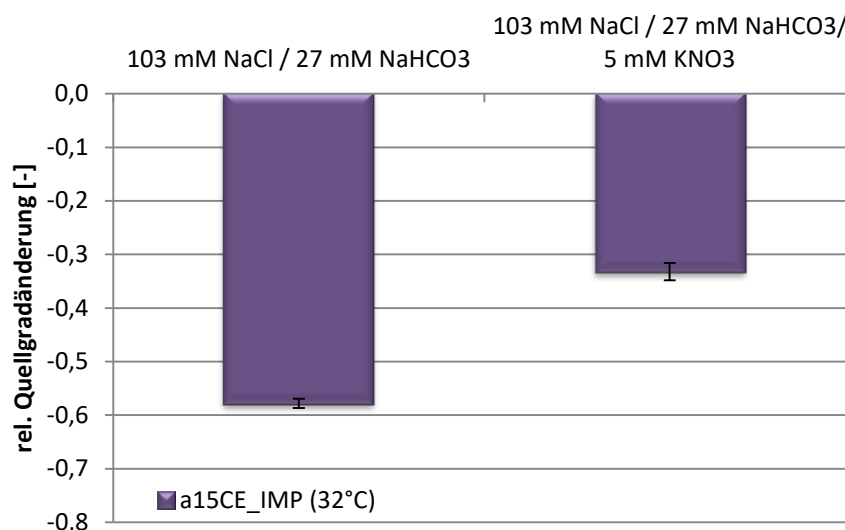


**Abbildung 5.37: Quellung geprägter a15CE-Hydrogele bei 32°C in Kalium- bzw. Natriumlösungen**

Bei den geprägten a15CE-Hydrogelen werden bezüglich der hohen Salzkonzentration von 103 mM für sämtliche Salze vergleichbare Werte erhalten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es in diesem Konzentrationsbereich zum Aussalzen des Materials kommt, wobei dieser Effekt jenen der kation- bzw. anionabhängigen Quellung überwiegt. Deutliche Unterschiede im Vergleich zu den Daten des ungeprägten Materials sind im niedrigeren Konzentrationsbereich von 27 mM zu beobachten. Auch hier stellen die Messungen mit Nitratsalzen gleichzeitig Kontrollmessungen dar, wobei die Ergebnisse wiederum mit den bisherigen Daten übereinstimmen, indem die Präigung die negative Quellgradänderung mit Kaliumnitrat um etwa 10 % erhöht und jene mit Natriumnitrat um etwa 10 % verringert. Hinsichtlich der Nitratsalze dominiert also die Kaliumsensitivität des Materials gegenüber einem Einfluss des Anions. Bei den beiden weiteren Kaliumsalzen führt die Präigung ebenfalls zu einer erhöhten negativen Quellgradänderung, allerdings im Bereich weniger Prozentpunkte und somit nicht annähernd so deutlich wie beim Kaliumnitrat. Parallel zum Natriumnitrat wird dank der Präigung auch bei

Natriumchlorid eine Verringerung der negativen Quellgradänderung erreicht, wobei es sich um ca. 4-5 % handelt. Verglichen mit der Kaliumchlorid-Messung bedeutet dies wiederum ein Überwiegen des kaliumsensitiven Effekts. Unverändert ist jedoch das Ergebnis für Natriumhydrogencarbonat. In diesem Fall scheint das Anion die Quellung zu dominieren, sodass im Vergleich mit Kaliumhydrogencarbonat ein ähnliches Ergebnis erhalten wird. Dies bestätigt die bisherige Vermutung, dass die physiologisch relevante Hydrogencarbonatkonzentration einen Störfaktor darstellen wird.

Nachdem nun die größten Störfaktoren mittels Vergleich in reinen Lösungen identifiziert wurden, ist zu berücksichtigen, dass das Hydrogel in der späteren Anwendung mit einer Kombination dieser Störfaktoren in Berührung kommt. Um auch dies im Vorfeld überprüft zu haben, wurde die Quellung des geprägten a15CE-Hydrogels in einem Gemisch dieser wichtigsten Störfaktoren durchgeführt. In diesem Gemisch aus 103 mM Natriumchlorid und 27 mM Natriumhydrogencarbonat befindet sich neben der physiologisch relevanten Konzentration der entsprechenden Anionen auch mit 130 mM Natrium näherungsweise die physiologisch relevante Konzentration an Natriumionen. Um einen möglichen kaliumsensitiven Effekt zu identifizieren wurde eine Vergleichslösung verwendet, die zusätzlich 5 mM Kaliumnitrat enthielt. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in nachfolgender Abbildung 5.38 aufgeführt.



**Abbildung 5.38: Quellung von Kalium gegenüber Querempfindlichkeiten**

Bei der Quellung in der Mischung mit den Störionen kommt es zu einer negativen Quellgradänderung von 60 %. Dieses Ergebnis entspricht der Summe der Daten für

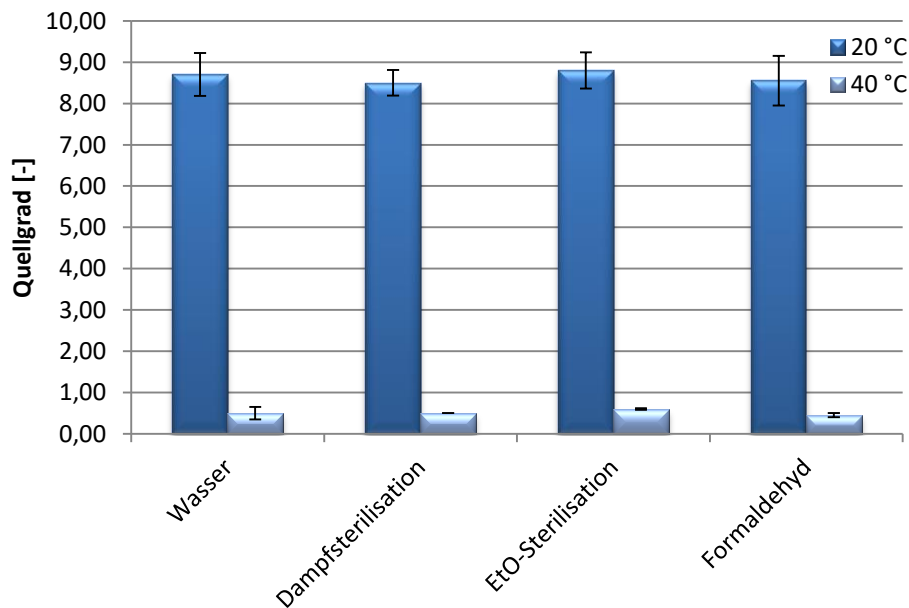
103 mM Natriumchlorid mit ca. 40 % und 27 mM Natriumhydrogencarbonat mit ca. 20 % aus der zuvor diskutierten Abbildung 5.37. Diese Tatsache könnte später gegebenenfalls eine Möglichkeit bieten Messdaten über eine entsprechende Korrelation zu korrigieren, wobei dieser störende Hintergrund der Querempfindlichkeiten möglicherweise entfernt und ein entsprechender kaliumsensitiver Effekt identifiziert werden kann. Zu diesem Zweck muss allerdings ein hinreichender kaliumsensitiver Effekt auftreten, was hier nicht der Fall ist. Die Querempfindlichkeiten scheinen eindeutig einen kaliumsensitiven Effekt zu stören bzw. zu überlagern. Eine Kompensierung dieser Störfaktoren kann möglicherweise mittels Copolymerisation mit zwitterionischen Monomeren erreicht werden. Die Ergebnisse und Diskussionen dazu befinden sich in Kapitel 5.3.

#### **5.2.4 Einfluss der Sterilisation auf die Quellungseigenschaften**

Neben der Hauptaufgabe dieser Arbeit, nämlich der Entwicklung des Hydrogels in Richtung kaliumsensitiver Funktionalität und der Kompensierung möglicher Querempfindlichkeiten, sind auch weitere Eigenschaften des Hydrogels nicht außer Acht zu lassen. Für die spätere Anwendung in einem medizinischen Produkt ist beispielsweise die Sterilisierbarkeit, genauer die Beständigkeit der Funktionalität des Hydrogels auch nach einem Sterilisationsprozess von Wichtigkeit. Die Sterilisation sämtlicher Bestandteile eines medizinischen Produkts ist unumgänglich, und wie bereits in Kapitel 4.2.4 beschrieben, wird das Hydrogel währenddessen extremen Bedingungen, wie z.B. Temperaturen bis 121 °C ausgesetzt.

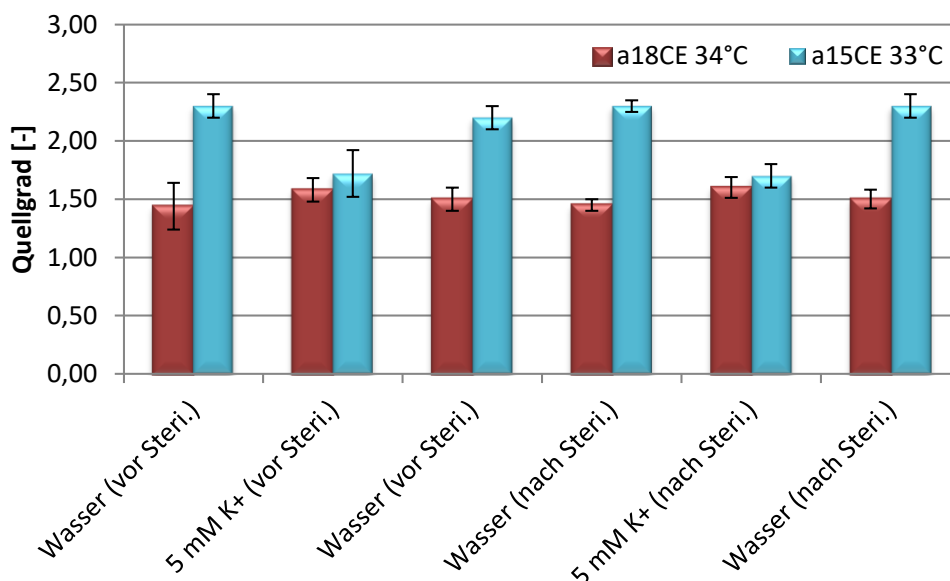
Die Diskussion des Einflusses der Sterilisation auf die Quellung findet anhand der nachfolgenden Abbildung 5.39 und Abbildung 5.40 statt. In Abbildung 5.39 wird die Quellungsreversibilität klassischer Hydrogele bzw. Referenzhydrogele nach einem Sterilisationsprozess geprüft. Dazu wurde zunächst vor einem Sterilisationsprozess der Quellgrad in Wasser gemessen, welcher dann als Vergleichswert dient. Daraufhin wurde die jeweilige Sterilisation durchgeführt und anschließend wiederum der Quellgrad in Wasser aufgenommen. Anhand der Ergebnisse ist eindeutig zu sehen, dass die Quellung in Wasser nach sämtlichen geprüften Sterilisationsmethoden sowohl bei 20 °C als auch 40 °C mit nahezu 100 % reversibel ist. Somit ist die Wahl der Sterilisationsmethode was die Quellung in Wasser angeht nicht durch das Hydrogelmateriale limitiert. Da manche Methoden wie die Dampfsterilisation für einige Bestandteile wie beispielsweise die ebenfalls im

Implantat eingesetzte Membran eine zu hohe Belastung darstellt, wurde von den Kooperationspartnern die generell schonendere EtO-Sterilisation gewählt.



**Abbildung 5.39: Einfluss der Sterilisation auf die Quellung klassischer Hydrogele**

Neben der Überprüfung der Quellungsreversibilität klassischer Hydrogele wurde hinsichtlich der EtO-Sterilisation auch die Beständigkeit der Hydrogelfunktionalität geprüft. Zu diesem Zweck wurde die kaliumabhängige Quellung für beide Komplexierungsmechanismen sowohl vor als auch nach der EtO-Sterilisation gemessen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5.40 aufgeführt.



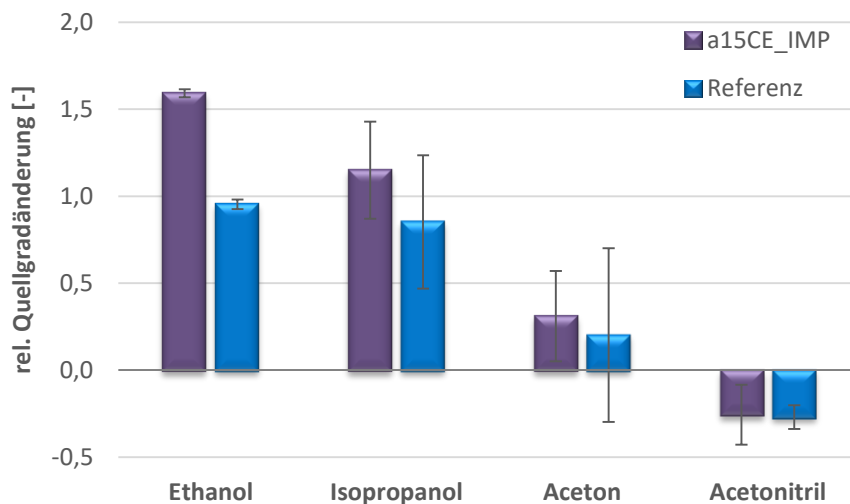
**Abbildung 5.40: Einfluss der EtO-Sterilisation auf die ionenabhängige Quellung Kronenether-funktionalisierter Hydrogele**

Auch hier ist für beiden Materialtypen eindeutig zu erkennen, dass die kaliumabhängige Quellung nach Sterilisation nahezu identisch mit den zuvor erhobenen Daten ist. Auch die Reversibilität der kaliumabhängigen Quellung hat nach dem Sterilisationsprozess noch bestand. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Hydrogelfunktionalität in keiner Weise durch eine der getesteten Sterilisationsmethoden beeinflusst wird.

### 5.2.5 Einfluss von Lösungsmitteln auf die Quellung

Eine weitere zu lösende Aufgabe, die parallel zur Hydrogelentwicklung auftrat, bezieht sich auf das spätere Einführen des Hydrogels in die Quellkammer des Implantats. Dabei gilt es möglichst viel Material in die Kammer zu füllen, um somit deutlich stärkere Effekte messen zu können. Sofern möglich sollte das Befüllen ohne Zerstörung der Netzwerkstruktur durch z.B. mechanische Einwirkung erfolgen.

Ein Ansatz ist hier die kurzzeitige Quellung in einem Lösungsmittel. Zu diesem Zweck wurden Referenz und geprägte Hydrogele in Ethanol, Isopropanol, Aceton und Acetonitril zum Quellen gebracht. Die Ergebnisse befinden sich in nachfolgender Abbildung 5.41.



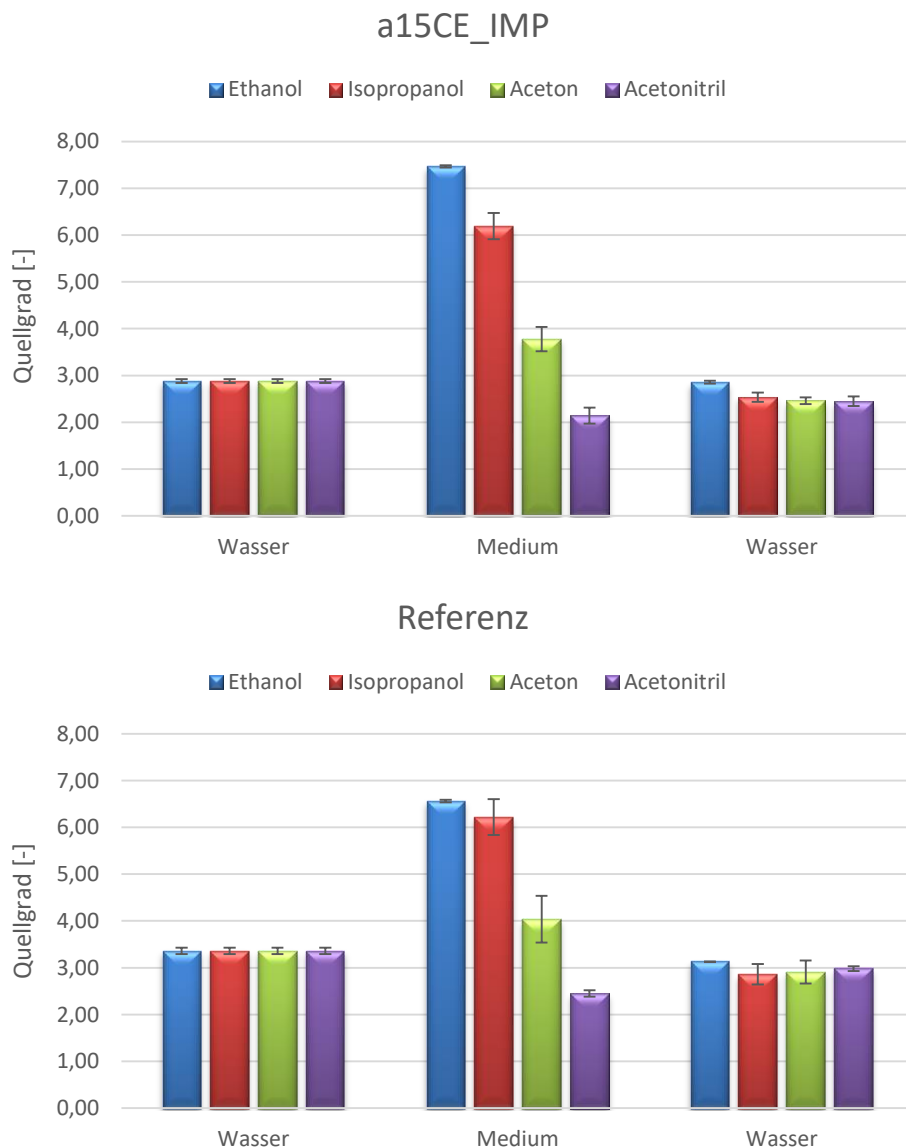
**Abbildung 5.41: Wasserbezogene Quellgradänderung in Lösungsmitteln bei 32°C**

In protischen Lösungsmitteln wie Ethanol und Isopropanol quellen beide Hydrogele deutlich stärker als in Wasser. Dabei steigt das Quellvermögen mit der Polarität des Lösungsmittels. Aufgrund der erhöhten Hydrophilie des Hydrogels durch den Kronenether quillt es im Vergleich zur Referenz deutlich stärker. Diese Lösungsmittel sind daher zur Befüllung der Quelldruckkammer eher ungeeignet, da so sogar



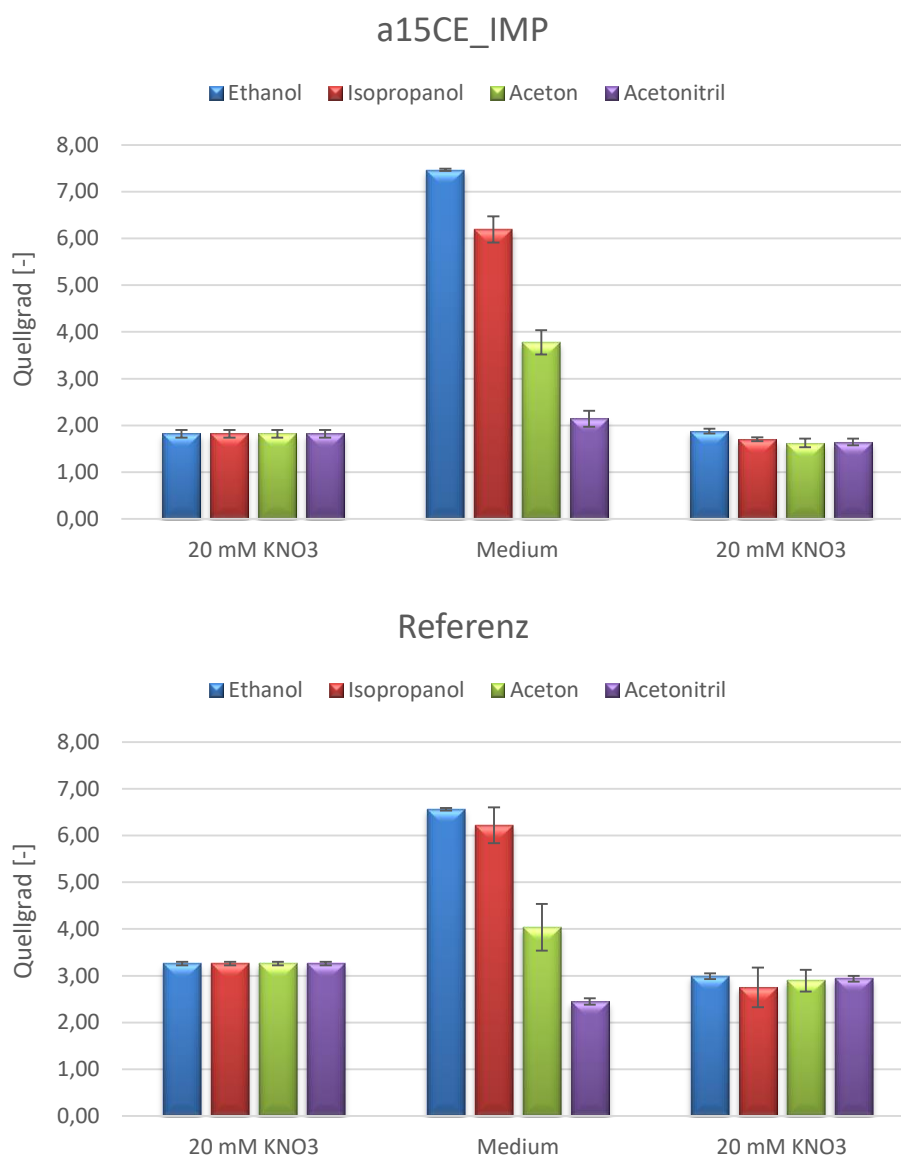
weniger Material eingebracht werden kann. Gleiches gilt für das aprotische Lösungsmittel Aceton, welches das Hydrogel zwar deutlich weniger stark zum Quellen bringt, jedoch weiterhin eine Volumenvergrößerung hervorruft. Lediglich beim ebenfalls aprotischen Acetonitril wird eine negative Quellgradänderung im Vergleich zu Wasser erreicht. Aufgrund dieser Volumenverringering erweist sich dieses Medium wohl eher als geeignet.

Eine erforderliche Bedingung für den Einsatz eines dieser Lösungsmittel ist, dass die Quellungsreversibilität gegeben ist. Um dies zu überprüfen wurde das jeweilige Hydrogel, zuvor und im Anschluss an die Quellung im jeweiligen Medium, in Wasser zum Quellen gebracht. Das Ergebnis ist in Abbildung 5.42 zu sehen.



**Abbildung 5.42: Quellungsreversibilität nach Lösungsmitteln bei 32°C (oben: geprägtes Hydrogel; unten Referenz-Hydrogel)**

Bei beiden Materialien ist die Quellungsreversibilität nicht überall zu 100 % gegeben. Bei der Verwendung von Ethanol ist die Quellung bei beiden Materialien nahezu vollständig reversibel. Bei den drei weiteren Lösungsmitteln ist der Quellgrad etwas geringer als der Ausgangsquellgrad. Möglicherweise hat das Hydrogel aufgrund des Mediums Schaden genommen, oder es benötigt deutlich mehr Zeit um sich zu equilibrieren. Des Weiteren wurde geprüft, ob nach der Behandlung mit einem Lösungsmittel, der kaliumabhängige Effekt bestehen bleibt. Dazu sind in Abbildung 5.43 entsprechende Messungen mit 20 mM Kaliumnitrat aufgetragen.



**Abbildung 5.43:** Einfluss von Lösungsmitteln auf die ionenabhängige Quellung bei 32°C

Auch hier wird nach dem Einsatz von Ethanol derselbe Kaliumwert gemessen, während bei den anderen drei Lösungsmitteln der Quellgrad nicht vollständig reversibel ist. Anhand der Daten kann man nicht genau sagen, ob diese Methode zur Befüllung geeignet ist. Zudem stehen noch weitere Lösungsmittel zur Verfügung, die geprüft werden müssten. Die später diskutierte Befüllung mit Hydrogelgranulat oder die in situ Polymerisation in der Quellkammer können möglicherweise optimale Alternativen darstellen.

### 5.2.6 Quellverhalten photo-initiiertes Hydrogele

Zu Beginn des Projekts wurden zunächst sowohl der Ansatz der redox-initiierten als auch jener der photo-initiierten Hydrogelsynthese verfolgt. Nachdem die Untersuchung der Synthesebedingungen beider Ansätze abgeschlossen war, und erste vielversprechende Quellungsergebnisse der redox-initiiert synthetisierten Hydrogele vorlagen, wurde festgelegt, dass bei der Hydrogelsynthese die Redoxinitiation fokussiert und die Photoinitiation zunächst hintenangestellt werden soll. Die bis dahin gesammelten Basisquellungsdaten der Variante Photoinitiation sind in nachfolgender Abbildung 5.44 aufgeführt.

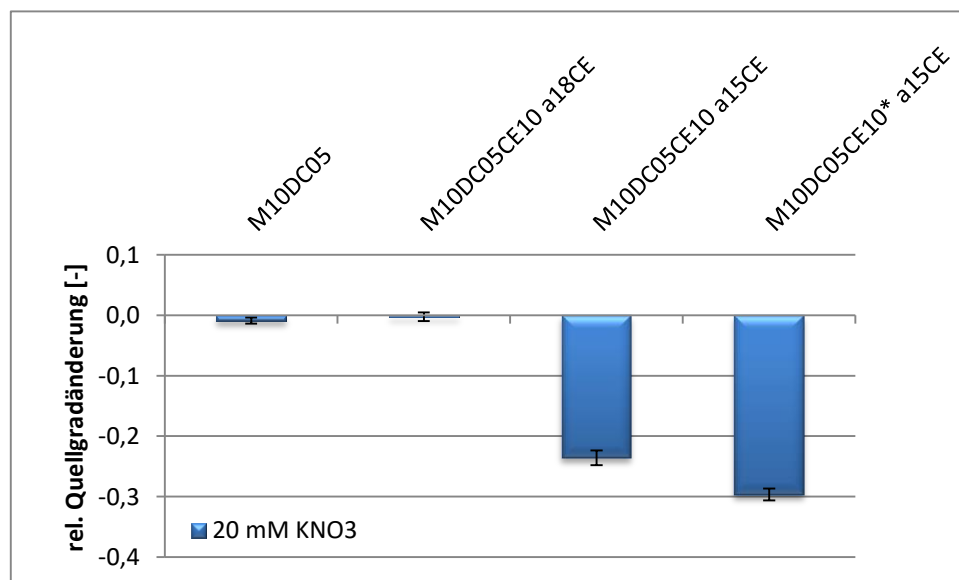


Abbildung 5.44: Ionenabhängige Quellung photo-initiiertes Hydrogele bei 32°C

Verglichen mit den Quellungsdaten der Variante Redoxinitiation, ist hier ein ähnliches qualitatives Quellungsverhalten zu erkennen, wobei das Referenzgel keine Reaktion auf die Kaliumionen zeigt, hingegen die Kronenether-funktionalisierten Hydrogele mit der a15CE Komponente eine negative relative Quellgradänderung aufweisen, welche

beim geprägten Material stärker ausgeprägt ist. Quantitativ weichen diese Daten nur geringfügig von der Variante Redoxinitiation ab. Lediglich beim Kronenether-funktionalisierten Material mit der  $\alpha$ 18CE-Komponente liegt ein Unterscheid vor, indem keine Reaktion auf die Kaliumionen zu erkennen ist. Um hier nähere Schlüsse zu ziehen, wären weitere Untersuchungen beispielsweise mit einem Bariumsalz nötig.

Grundsätzlich kann man sagen, dass auch die Variante Photoinitiation hinsichtlich der Projektziele potenziell geeignet sein könnte. Nach intensiverer Untersuchung und Modifikation wird die Eignung der Initiationsvariante vermutlich dadurch bestimmt, wie das Hydrogelmateriale letztendlich in die Quelldruckkammer eingebracht werden soll. Will man das Material zuvor noch weiter bearbeiten, empfiehlt sich eher die redox-initiierte Synthese im Labor, hingegen eignet sich die Photoinitiation für die *in situ* Synthese direkt in der Quelldruckkammer.

### 5.3 Copolymerisation

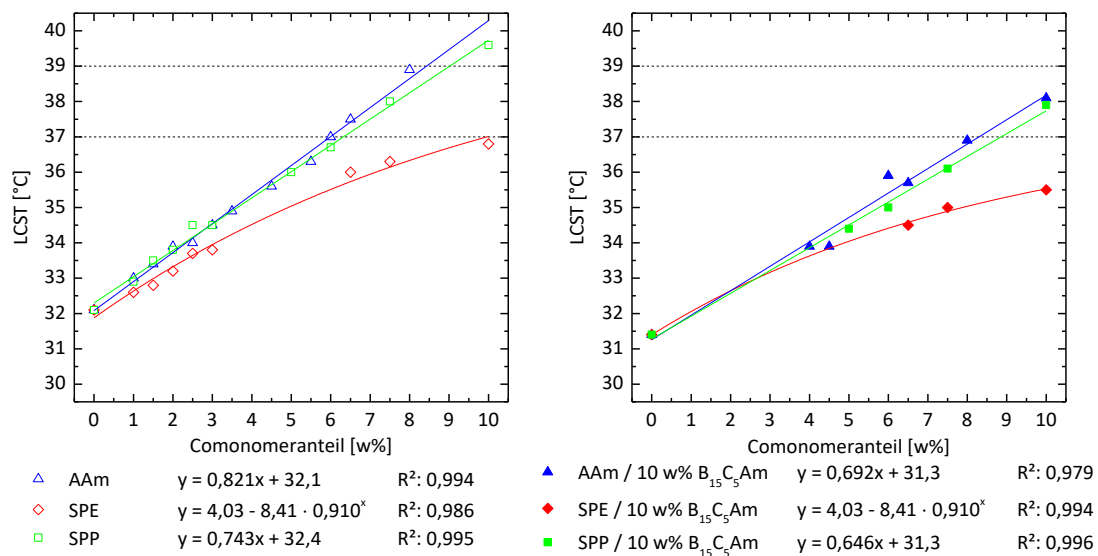
Die bisher ermittelten Daten haben grundsätzlich gezeigt, dass die a15CE-Hydrogele die gewünschte ionenspezifische Funktion bei einer Arbeitstemperatur von ca. 32°C besitzen. Bei einer anderen Arbeitstemperatur kann die Funktion dieses Materials mit einer LCST im Bereich von 32°C nicht mehr gewährleistet werden. Da die LCST in der Realität keinen kritischen bzw. sprunghaften, sondern sigmoidal verlaufenden Phasenübergang zeigt, sind kleine Temperaturschwankungen von  $\pm 1-2^\circ\text{C}$  unproblematisch. Handelt es sich jedoch um eine gänzlich andere Arbeitstemperatur, so muss die LCST des Materials angepasst werden. In dieser Arbeit soll ein Hydrogel entwickelt werden, welches im menschlichen Organismus bei einer vorgegebenen Arbeitstemperatur von 37°C zu funktionieren hat. Bevor es zu einer Implantation bei einem Menschen kommt, wird die Funktion in einem Schwein, einem menschenähnlichen Organismus, bei einer Arbeitstemperatur von 39°C getestet. Bei diesen vergleichsweise hohen Temperaturen kann die Funktion des aktuellen Hydrogelmaterials nicht gewährleistet werden. Eine Anpassung der LCST kann durch die Copolymerisation mit bestimmten Monomeren erreicht werden, welche die Hydrophilie des Systems erhöhen, aufgrund dessen die LCST zu höheren Temperaturen verschoben wird. Dabei ist zu berücksichtigen, dass möglichst wenig der zusätzlichen Komponente hinzugefügt wird, um die Struktur und Funktionsweise des Systems nicht zu stark zu verändern. Basierend auf ihrer Struktur und der Literatur<sup>[64-66]</sup> wurden Acrylamid (AAm), *N*-(3-Sulfopropyl)-*N*-(methacryloxyethyl)-*N,N*-dimethylammoniumbetain (SPE) sowie *N,N*-Dimethyl-*N*-(2-methacrylamidopropyl)-*N*-(3-sulfopropyl)ammoniumbetain (SPP) verwendet. Bei SPE und SPP handelt es sich um sogenannte zwitterionische Substanzen<sup>[124-126]</sup>, welche ebenfalls wie AAm die Hydrophilie des Systems erhöhen. Mit diesen Substanzen ist es, aufgrund ihres anti-Polyelektrolyt-Effekts, möglich den Aussalzeffekt zu kompensieren.<sup>[63,127]</sup>

Erste Vorversuche haben gezeigt, dass die LCST-Verschiebung mit diesen Substanzen sehr einfach ist, jedoch die genaue Justierung auf die Arbeitstemperatur sehr zeitaufwändig ist. Des Weiteren wurde festgestellt, dass eine zu starke Erhöhung der Hydrophilie den Verlust der TIPS und somit der ionenspezifischen Funktion bedeutet. Um parallel laufende Arbeiten, wie beispielsweise die Übertragung der Quellungsdaten in Quelldruckdaten, nicht zu verzögern oder gar verschieben zu müssen, wurden die Vorarbeiten zur Anpassung der LCST in einer parallel betreuten Masterarbeit<sup>[41]</sup> durchgeführt.

### 5.3.1 Verschiebung der LCST

#### 5.3.1.1 Korrelation zwischen Comonomeranteil und LCST

Während der betreuten Masterarbeit wurde der jeweilige Comonomeranteil basierend auf den empirischen Ergebnissen der Vorversuche zwischen 0 und 10 w% bezogen auf den Gesamtmonomeranteil variiert. Nach einer Vielzahl von Synthesen und LCST-Bestimmungen mittels DSC konnte abschließend eine Korrelation zwischen LCST und Comonomeranteil aufgestellt werden, welche in nachfolgender Abbildung 5.45 aufgeführt ist.



**Abbildung 5.45: LCST in Abhängigkeit des Comonomers (links: ohne CE, rechts: mit CE)<sup>[41]</sup>**

Da die Kronenetherkomponente einen hohen Kostenfaktor darstellt, wurden zunächst Materialien ohne die Kronenetherkomponente hergestellt und getestet (Abbildung 5.45, linker Graph), um einen Anhaltspunkt für die nötige Menge an Comonomer zum Erreichen der LCST-Anpassung zu finden. Für die Materialien mit AAm und SPP ist hier eine Proportionalität zwischen LCST und Comonomeranteil zu sehen, wobei beide Zieltemperaturen durch diesen linearen Verlauf abgedeckt werden. Das SPE-Material weist hingegen keine Proportionalität auf. Mit dem eingesetzten maximalen Comonomeranteil von 10 w% wird lediglich die Zieltemperatur von 37°C erreicht, wobei sich für den weiteren Verlauf vermuten lässt, dass die Zieltemperatur von 39°C möglicherweise nicht bzw. nur mit einem sehr hohen Comonomeranteil erreichen lässt. Wie bereits angedeutet, kann in allen drei Fällen die Erhöhung der LCST in Folge des steigenden Comonomeranteils auf die damit verbundene Erhöhung der

Gesamthydrophilie des Systems zurückgeführt werden. Der qualitative Unterschied bei äquivalenten Comonomeranteilen kann durch die jeweils unterschiedliche Hydrophilie der einzelnen Comonomere begründet werden. AAm und SPP sind deutlich hydrophiler als SPE, da sie aufgrund ihrer primären bzw. sekundären Amidgruppe sowohl Protonendonator- als auch Protonenakzeptor-Eigenschaften besitzen. Infolgedessen können mit dem umgebenden Wasser starke Wasserstoffbrückenbindungen gebildet werden. SPE hingegen besitzt lediglich eine Estergruppe, welche ausschließlich als Protonenakzeptor fungieren kann, wobei deutlich schwächere Wechselwirkungen mit dem Wasser stattfinden können. Die Tatsache, dass das AAm-Material eine etwas höhere LCST-Verschiebung hervorruft, als das SPP-Material, kann ebenfalls über die strukturellen Unterschiede begründet werden. AAm besitzt aufgrund seiner primären Amidgruppe eine höhere N-H-Acidität als das SPP mit seiner sekundären Amidgruppe, wodurch die Protonendonator-Fähigkeiten des AAm höher sind und leichter Wasserbrückenbindungen gebildet werden können.<sup>[41]</sup>

Fügt man dem Material anschließend die Kronenetherkomponente zu, so erhält man qualitativ ähnliche Ergebnisse (Abbildung 5.45, rechter Graph), quantitativ hingegen ist die LCST-Verschiebung vergleichsweise deutlich geringer als bei den Materialien ohne Kronenetherkomponente. Der Grund hierfür ist wiederum der hydrophobe Beitrag der Kronenetherkomponente, welcher bereits in Kapitel 5.2.2.1 beobachtet wurde.

Aufgrund dieser Tatsache wurde während der betreuten Masterarbeit lediglich die Zieltemperatur von 37°C mit AAm und SPP mit einem Comonomeranteil von 8 w% bzw. 9 w% erreicht. Basierend auf der vorliegenden Proportionalität kann der benötigte Comonomeranteil zum Erreichen der Zieltemperatur von 39°C graphisch ermittelt werden.

Des Weiteren wurden zum Vergleich temperaturabhängige Quellungskurven nach Abbildung 5.46 aufgenommen. Für alle drei Comonomere ist mit steigendem Anteil eine Verschiebung der Quellungskurve und somit der LCST zu beobachten. Zudem gilt für alle drei Comonomere, dass mit steigendem Anteil die gesamte Quellungskurve flacher wird, also, wie bereits erwähnt, durch zunehmende Hydrophilie die LCST immer mehr verloren geht.

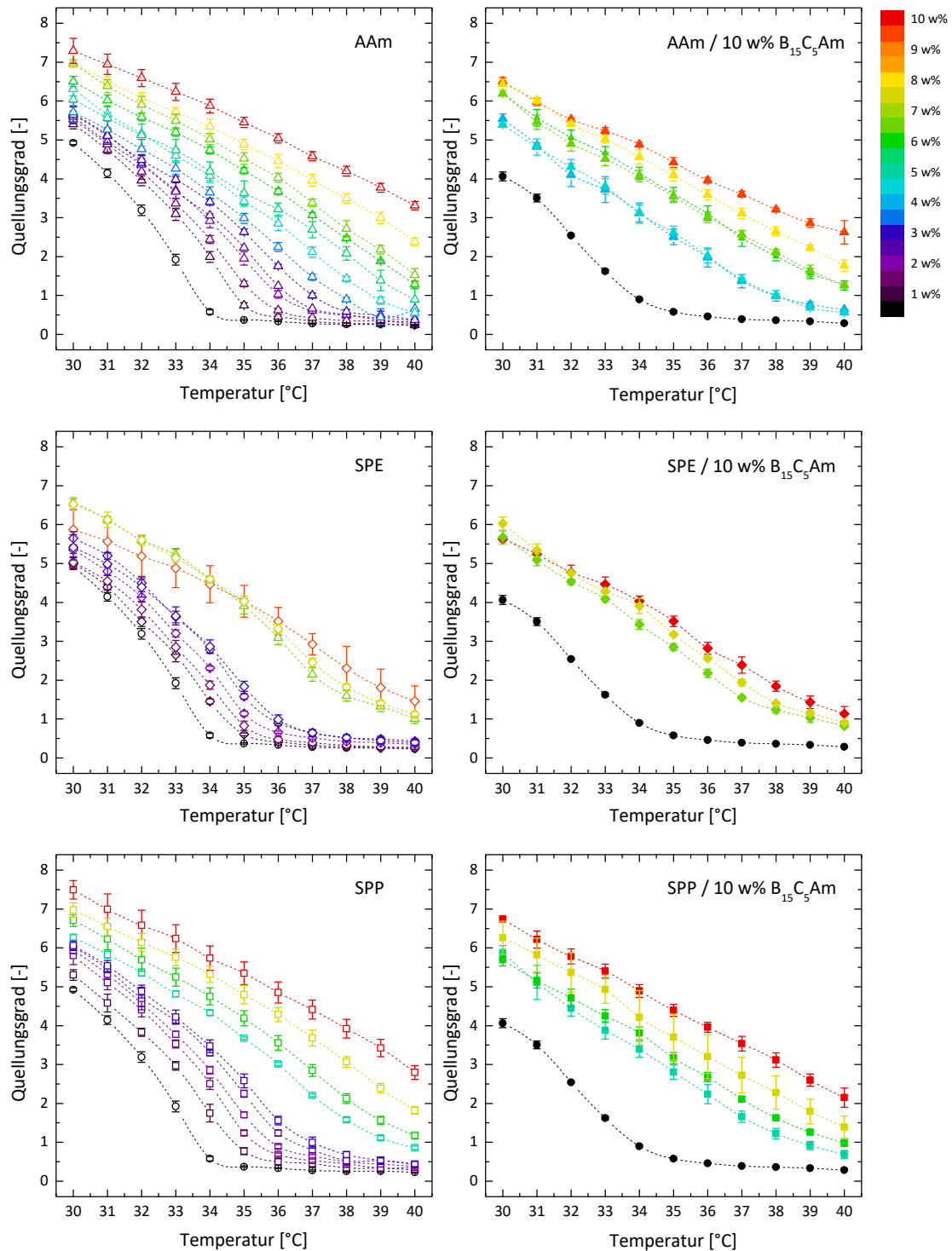


Abbildung 5.46: Quellgrad in Abhängigkeit der Temperatur verschiedener copolymerisierter Hydrogele mit unterschiedlichen Comonomeranteilen an AAm, SPE und SPP zwischen 0 w% und 10 w% (links: ohne CE, rechts: mit CE)<sup>[41]</sup>

Aufgrund dieser Tatsache wird die Bestimmung der LCST erschwert, da sich bei hohen Anteilen an Comonomer keine Quellungskurven mehr ergeben, an denen eine Wendestelle zu finden ist, welcher generell als LCST verwendet wird. Die



Abschätzung der LCST erfolgte daher über die parallele Projektion der LCST des Materials ohne Comonomer, wobei die Abbildung der entsprechenden Wendestelle parallel in Richtung höherer Temperaturen erfolgte.

### 5.3.1.2 Justierung der LCST auf 37°C und 39°C

Anhand der Vorarbeiten und Daten der parallel betreuten Masterarbeit kann nun im Rahmen dieser Dissertation die abschließende Anpassung der LCST erfolgen. Basierend auf Abbildung 5.45 erweist sich das Comonomer SPE als eher ungeeignet um die LCST an 37°C bzw. 39°C anzupassen. Die Ergebnisse der Comonomere AAm und SPP sehen hingegen vielversprechend aus.

Die Zieltemperatur von 37°C kann mit den Comonomeranteilen von 8 w% an AAm bzw. 9 w% an SPP erreicht werden. Die Anteile von 11 w% AAm bzw. 12 w% SPP zum Erreichen der Zieltemperatur von 39°C wurden graphisch ermittelt. Diese Materialien wurden dann wiederum im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert und charakterisiert.

Zunächst wurde für diese Materialien die Temperaturabhängigkeit aufgenommen um zu prüfen, ob eine Verschiebung und im besten Fall die Anpassung der LCST erfolgreich war. Die Temperaturabhängigkeit ist in Abbildung 5.47 aufgetragen.

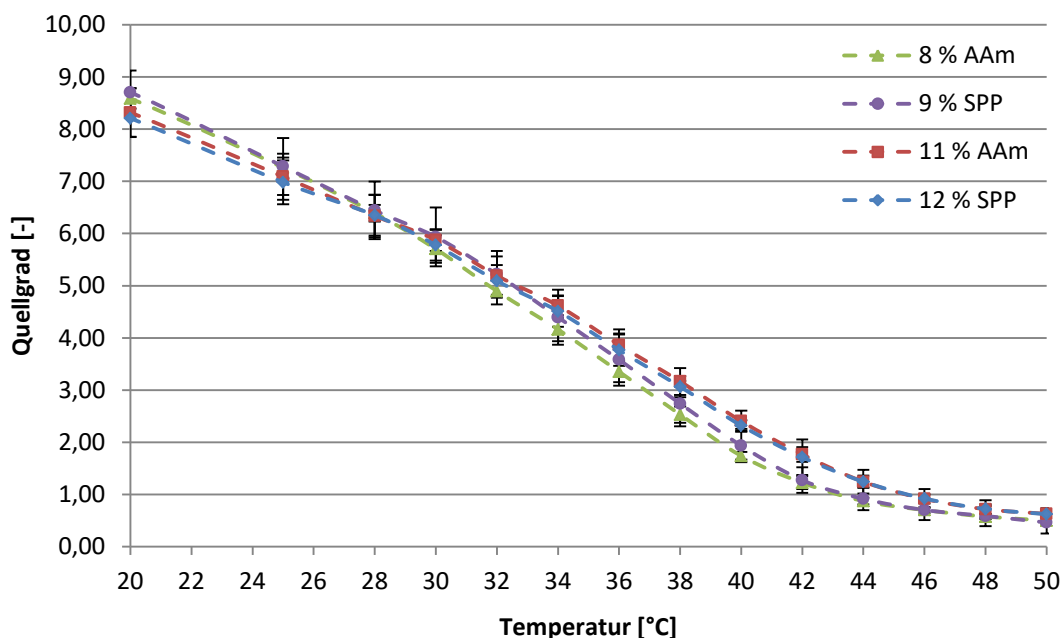
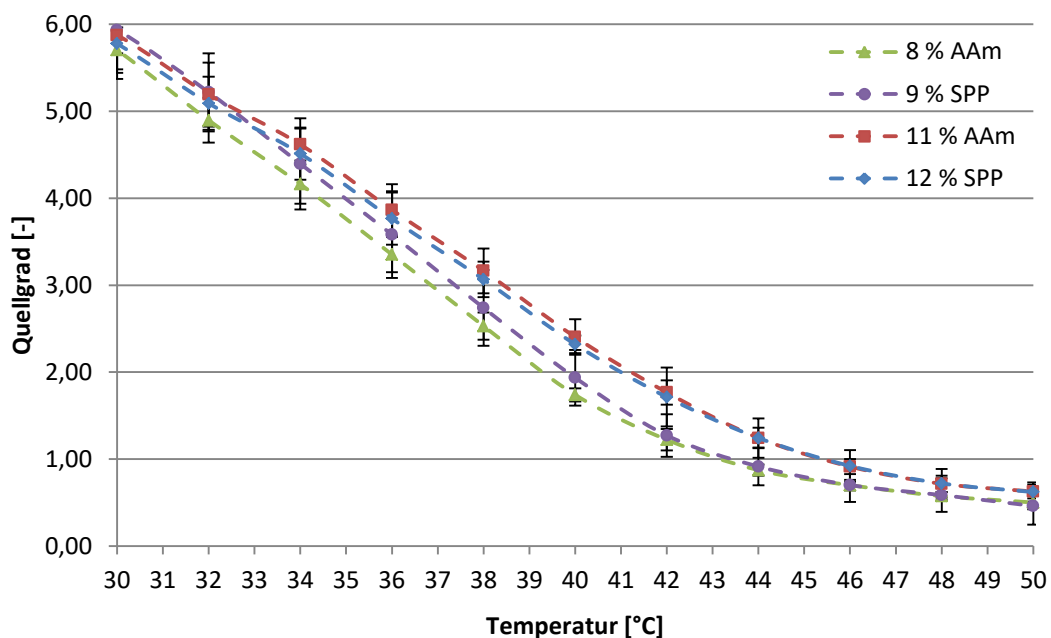


Abbildung 5.47: Temperaturabhängigkeit verschiedener Copolymere (20-50°C)

Generell ist zu erkennen, dass wie bereits erwartet und erwähnt die gesamte Temperaturabhängigkeit abflacht. Wie bereits angedeutet ist die steigende Gesamthydrophilie des Systems der Grund für dieses Ergebnis. Die Schärfe des Phasenübergangs wird zwar geringer, aber dennoch ist er bei diesen Comonomeranteilen zu erkennen, wobei sich eine konkrete Wendestelle lediglich erahnen lässt. Diese liegt zwischen etwa 30-48°C je nach Material. Signifikant ist hier die qualitative Verschiebung der LCST von zuvor 32°C zu deutlich höheren Temperaturen. Um die LCST-Verschiebung in Abhängigkeit des Comonomeranteils näher zu prüfen, wird in folgender Abbildung 5.48 ein kleiner Temperaturbereich, der Bereich der vermutlichen Wendestelle, näher betrachtet.



**Abbildung 5.48: Temperaturabhängigkeit verschiedener Copolymere (30-50°C)**

In dieser Auftragung lässt sich der relevante Temperaturbereich näher betrachten. Deutlich zu erkennen ist, dass die Materialien mit 8 w% AAm bzw. 9 w% SPP, welche für 37°C ausgewählt wurden, ähnliche Werte einnehmen. Analoges gilt für die beiden Materialien für 39°C mit 11 w% AAm bzw. 12 w% SPP, wobei diese wie angestrebt, weiter verschoben wurden. Unter der Annahme, dass es sich hier um die Projektion der Wendestelle handelt, kann man diese, welche die LCST darstellt, graphisch ermitteln. Diese liegt tatsächlich bei ca. 37°C bzw. 39°C. Somit war das Vorhaben der LCST-Verschiebung erfolgreich und die Richtigkeit der zuvor aufgestellten Korrelation wurde bewiesen. Generell ist zu ergänzen, dass aufgrund

der Tatsache, dass es sich um einen sigmoidalen Phasenübergang handelt, theoretisch alle vier Materialien für beide Arbeitstemperaturen verwendet werden können. Im Folgenden werden jeweils die angestrebten Arbeitstemperaturen zur weiteren Charakterisierung verwendet.

### 5.3.2 Quellverhalten AAm- und SPP-Copolymere

Im Weiteren erfolgt die Darstellung und Diskussion sämtlicher relevanter Quelldaten der jeweiligen Copolymere. Je nach Comonomertyp und entsprechender Arbeitstemperatur erfolgt die Bezeichnung mit AAm37 (8 w% AAm, Arbeitstemperatur 37°C) bzw. AAm39 (9 w% AAm, Arbeitstemperatur 39°C) und SPP37 (11 w% SPP, Arbeitstemperatur 37°C) bzw. SPP39 (12 w% SPP, Arbeitstemperatur 39°C). Die Bezeichnung der jeweiligen geprägten Materialien ist AAm37-IMP, AAm39-IMP, SPP37-IMP und SPP39-IMP.

Beim Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Materialien ist zu berücksichtigen, dass lediglich qualitative Vergleiche angestellt werden können. Quantitative Vergleiche sind nicht möglich, da sich die jeweiligen Phasenübergänge voneinander etwas unterscheiden und die gewählten Arbeitstemperaturen nicht auf exakt vergleichbaren Stellen der LCST-Kurve liegen.

#### 5.3.2.1 Copolymerisation mit AAm

Zunächst erfolgt für die Materialien AAm37 und AAm39 die Betrachtung des Quellverhaltens in Abhängigkeit der KCl- bzw.  $\text{KNO}_3$ -Konzentration mittels Abbildung 5.49 und Abbildung 5.50. Betrachtet man die Skalierung der Achse der rel. Quellgradänderung, so fällt auf, dass die negative Quellgradänderung der Copolymere um ein Vielfaches geringer ist als bei den zuvor diskutierten Materialien ohne Comonomer. Der Grund für diese Eigenschaft ist der bereits angedeutete Verlust an Intensität des Phasenübergangs infolge der, durch die Copolymerisation deutlich erhöhten, Hydrophilie des Polymersystems. Aufgrund dieser Tatsache ist auch das Ausmaß des Aussalzens infolge hoher Salzkonzentrationen deutlich geringer. Deutlich zu erkennen ist die lineare Abhängigkeit des Quellverhaltens von der KCl-Konzentration bei AAm37. Zudem ist auch jene Abhängigkeit von der  $\text{KNO}_3$ -Konzentration zunächst linear bis ca. 40 mM, anschließend wird der Verlauf flacher.

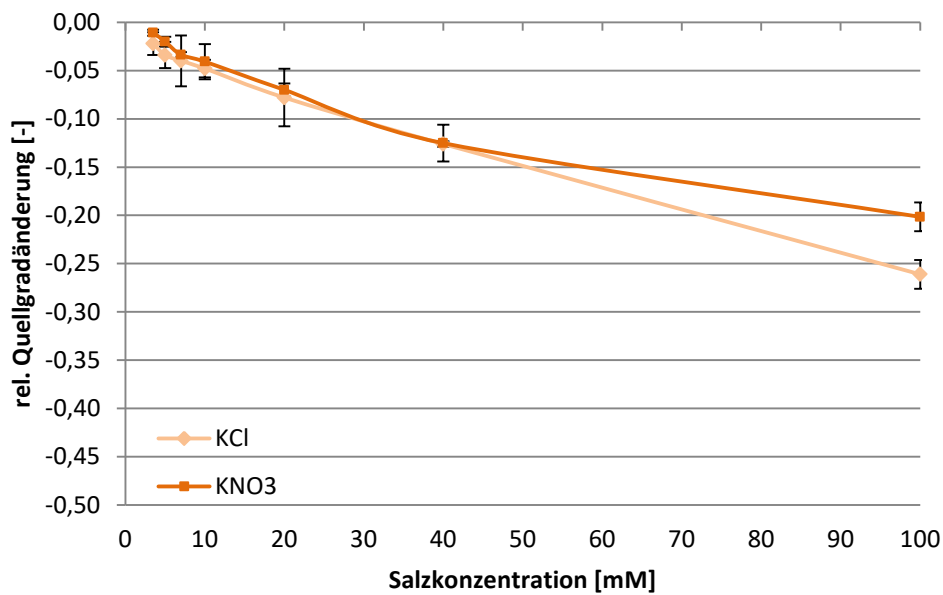


Abbildung 5.49: Kaliumionenabhängige Quellung von AAm37

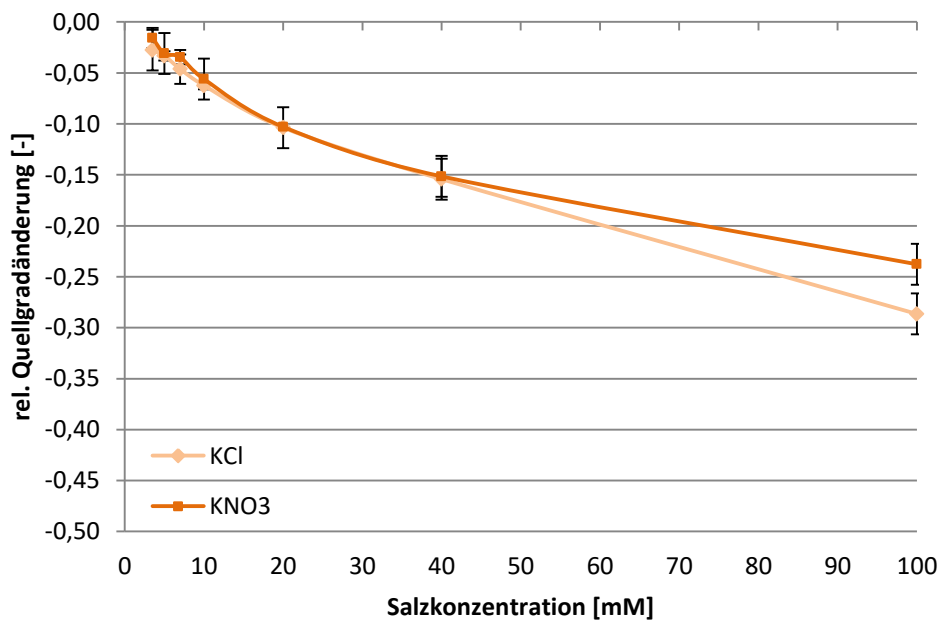


Abbildung 5.50: Kaliumionenabhängige Quellung von AAm39

Hingegen ist bei AAm39 sowohl bei eine eher polynomische Abhängigkeit zu erkennen, wobei man bei höheren Konzentrationen ab 20 mM bzw. 40 mM von einer Linearität sprechen kann. Für beide Materialien gilt, dass bis 40 mM nur sehr geringe quantitative Unterschiede zwischen  $\text{KNO}_3$  und KCl vorliegen und das Quellverhalten somit nicht der Hofmeister-Reihe (vgl. Kapitel 2.1.5) unterliegt. Erst oberhalb von 40 mM weisen die Messungen mit KCl höhere negative relative

Quellgradänderungen auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bis zu einer Kaliumkonzentration von etwa 30 mM der kaliumsensitive Effekt überwiegt, bis es zur Sättigung der Kronenethereinheiten kommt. Oberhalb der Sättigungskonzentration überwiegt wiederum der Einfluss der hohen Anionkonzentration und unterliegt der Hofmeister-Reihe.

Nachfolgend zeigen Abbildung 5.51 und Abbildung 5.52 den direkten Vergleich der Daten bei 20 mM mit Kalium- bzw. Natriumsalzen.

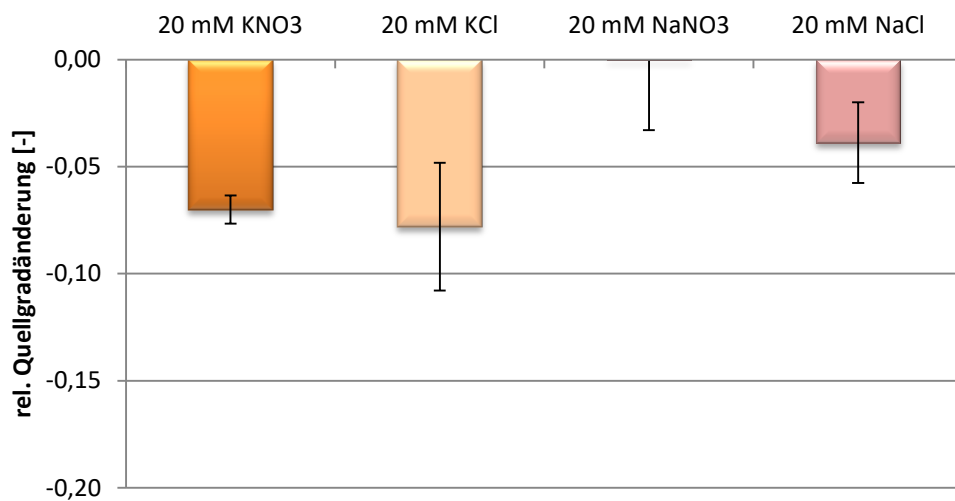


Abbildung 5.51: Ionenabhängige Quellung von AAm37 (Kalium vs. Natrium)

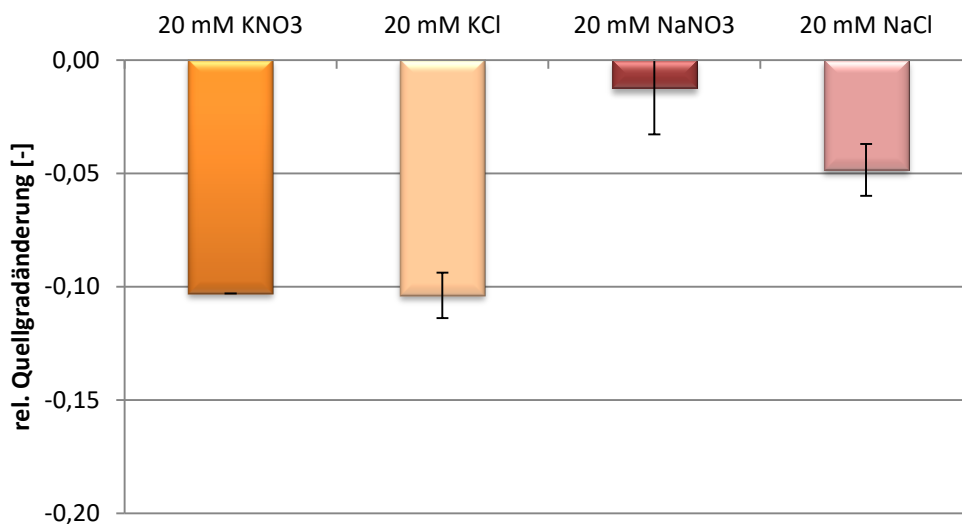


Abbildung 5.52: Ionenabhängige Quellung von AAm39 (Kalium vs. Natrium)

Sehr interessant ist hier die Tatsache, dass infolge der Copolymerisation und der höheren Hydrophilie des Systems die rel. Quellgradänderung infolge von NaCl deutlich geringer ist als zuvor. Bei  $\text{NaNO}_3$  ist dieser Effekt noch größer, wobei es bei AAm37 zu keinem Quellungseffekt kommt, während dieser bei AAm39 etwa 10% des entsprechenden Kaliumwerts entspricht. Hinsichtlich  $\text{NaNO}_3$  entspricht die negative Quellgradänderung bei beiden Materialien etwa 50% des entsprechenden  $\text{KNO}_3$  Werts. Das Quellverhalten bei den Natriumsalzen ist abhängig vom Aniontyp und unterliegt der Hofmeister-Reihe. Zwar sind beide Daten mit einem hohen Fehler und daher geringer Reproduzierbarkeit behaftet, dennoch deutet sich hier ein klarer Einfluss des Comonomers auf die Querempfindlichkeit an.

Genauer lässt sich der Einfluss des Natriums gegenüber Kalium in nachfolgender Abbildung 5.53 bzw. Abbildung 5.54 diskutieren. Zunächst werden hier jedoch die Daten für die reine Kaliumnitratlösung betrachtet, wo deutlich der Unterschied zwischen 5 mM und 20 mM zu erkennen ist. Sehr bedeutend und daher nachträglich noch zu erwähnen ist die Tatsache, dass mit diesem Material auch quantitative Unterschiede im niedrigen Konzentrationsbereich zu detektieren sind, wobei dies bis 3,5 mM nachgewiesen ist (nachweislich Abbildung 5.49 und Abbildung 5.50).

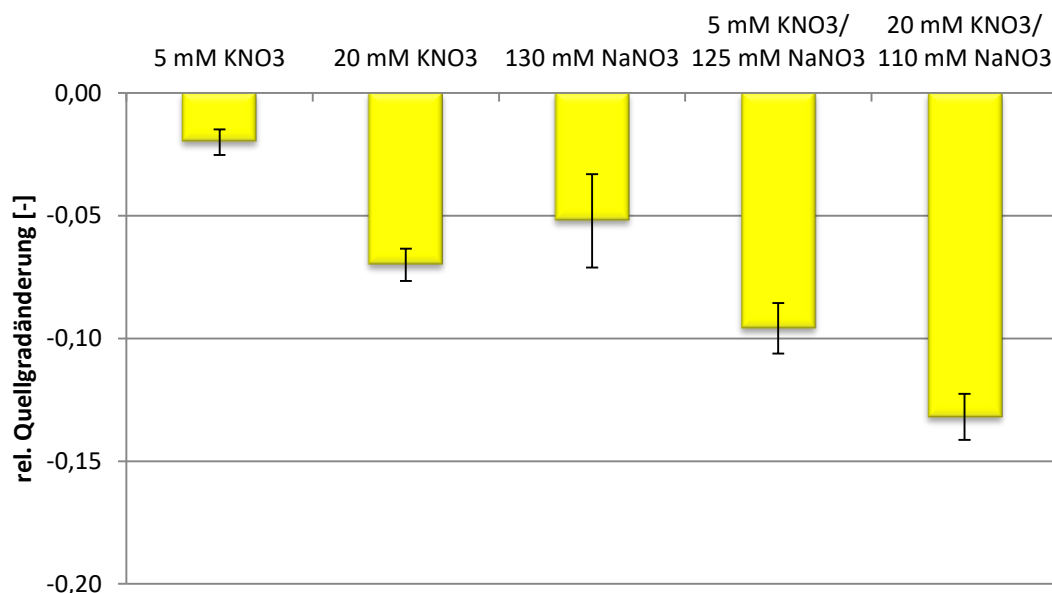
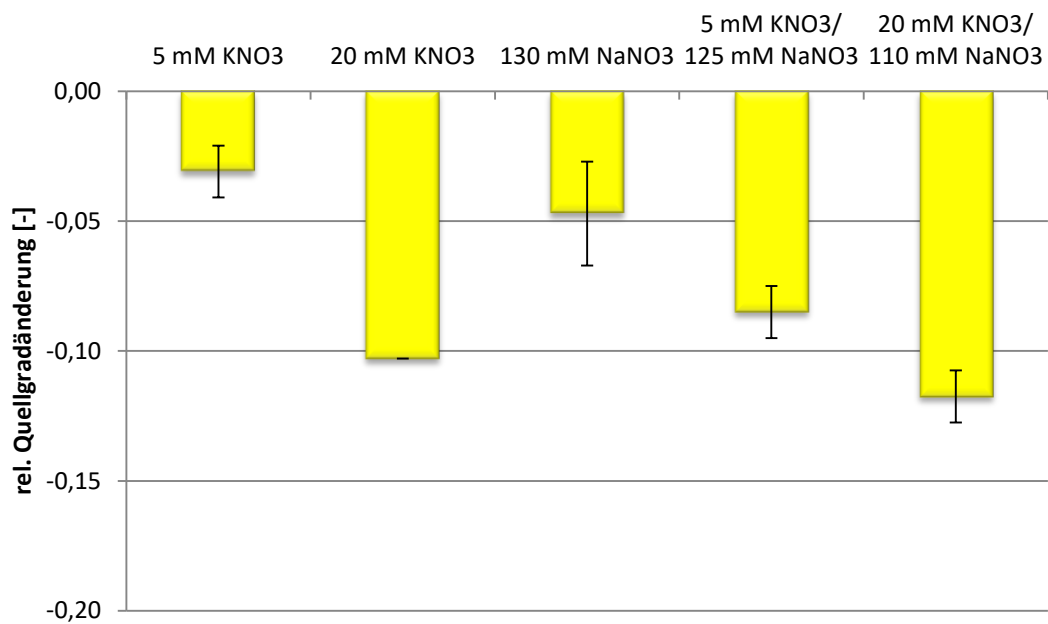


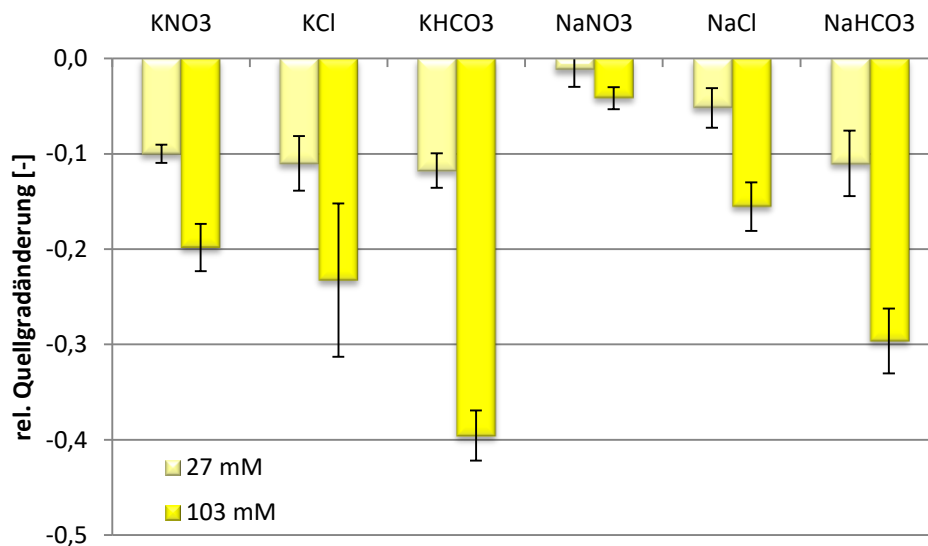
Abbildung 5.53: Konzentrationsabhängige Quellung von AAm37



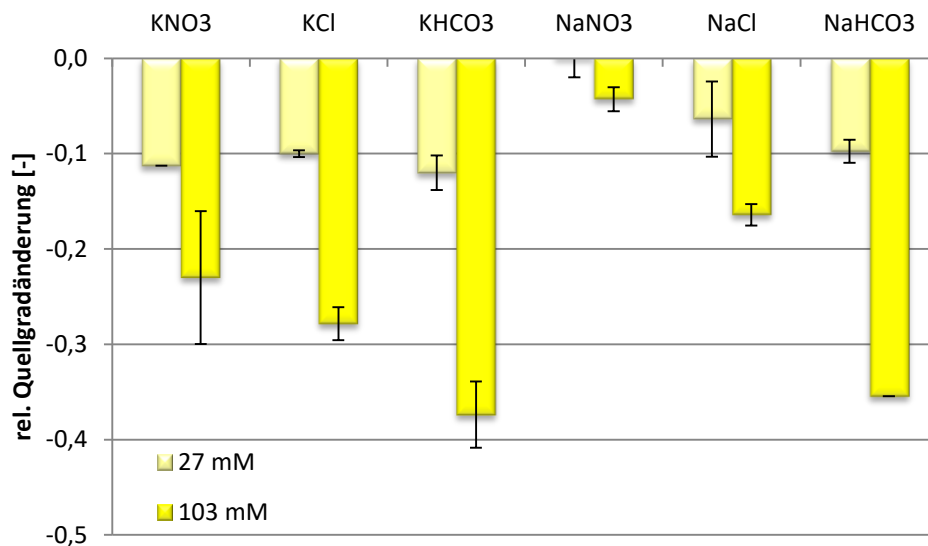
**Abbildung 5.54: Konzentrationsabhängige Quellung von AAm39**

Nun werden auch die Daten mit Natriumlösung näher betrachtet. Die rel. Quellgradänderung in reiner 130 mM NaNO<sub>3</sub>-Lösung ist zwar deutlich erkennbar, quantitativ mit etwa -0,05 aber, verglichen mit den Daten der Materialien ohne Copolymerisation, sehr gering. Dieser Wert deutet wiederum daraufhin, dass der Aussalzeffekt aufgrund der gestiegenen Hydrophilie des Systems infolge der Copolymerisation nahezu aufgehoben wurde. Stellt man lediglich die reinen Lösungen gegenüber, so ist das quantitative Ausmaß der 130 mM NaNO<sub>3</sub>-Messung zwar geringer als bei 20 mM KNO<sub>3</sub>, jedoch deutlich höher als jener der physiologisch relevanten Konzentrationen, wie beispielsweise 5 mM KNO<sub>3</sub>. Um festzustellen, ob Natrium hier wirklich in Konkurrenz zu Kalium steht und scheinbar überwiegt, wurden wiederum Na/K-Mischungen in physiologisch ähnlichen Konzentrationen vermessen. Allein durch die Substitution von 5 mM bzw. 20 mM KNO<sub>3</sub> werden verglichen mit der reinen 130 mM NaNO<sub>3</sub> deutlich höhere negative Quellgradänderungen erzielt. Ebenfalls deutlich zu erkennen ist der Unterschied zwischen 5 mM und 20 mM Kalium. In beiden Fällen kann man nicht klar sagen ob die Daten additiv sind, da der Wert der reinen 130 mM Natriumlösung mit einem relativ großen Fehler behaftet ist. Insgesamt sehen diese ersten Daten der Copolymerisation für beide Materialien mit AAm sehr vielversprechend aus.

Anschließend muss nun noch der Einfluss des Anions auf die Quellung dieses Materials untersucht werden, da bisher lediglich entsprechende Nitrate und wenige Chloride geprüft wurden. Wie zuvor bei anderen Materialien sind entsprechende physiologische Konzentrationen zu betrachten um konkrete Querempfindlichkeiten zu identifizieren. Dies erfolgt anhand von Abbildung 5.55 und Abbildung 5.56.



**Abbildung 5.55: Quellung von AAm37 in Kalium- bzw. Natriumlösungen**



**Abbildung 5.56: Quellung von AAm39 in Kalium- bzw. Natriumlösungen**

Hinsichtlich der Kaliumlösungen ist die Quellung im niedrigeren Konzentrationsbereich von 27 mM wie auch bei den Materialien zuvor unabhängig vom Anion. Hier liegt aufgrund der relativ niedrigen Konzentration kein Aussalzeffekt



vor, sodass der kaliumselektive Effekt überwiegt. Bei höheren Konzentrationen von 103 mM ist die Quellung nicht mehr anionunabhängig, wobei der anioninduzierte Effekt des Schrumpfens der Hofmeister-Reihe  $\text{NO}_3^- < \text{Cl}^- \ll \text{HCO}_3^-$ , je nach destabilisierender Wirkung auf die Wasserstruktur, unterliegt. Diese Beobachtung unterscheidet sich sehr von den bisherigen Materialien, welche nicht copolymerisiert wurden. Zum Vergleich zeigen entsprechende Hydrogele in Abbildung 5.37 bei hohen Konzentrationen keine Anionabhängigkeit, da sie aufgrund des Aussalzeffekts nahezu vollständig kollabiert sind, und dementsprechend keiner anionabhängigen Quellung mehr unterliegen können. Beim copolymerisierten Hydrogel hingegen wurde der Aussalzeffekt durch die Verringerung der Sensibilität, infolge der Copolymerisation, ebenfalls soweit verringert, dass das unvollständig kollabierte Material dem Einfluss der Anionen unterliegt bzw. dieses anzeigen kann. Zu erwähnen ist hier noch, dass der Einfluss der hohen Hydrogencarbonatkonzentration physiologisch unproblematisch ist, da die physiologische Konzentration deutlich geringer ist.

Bei der Betrachtung der Daten bezüglich der Natriumlösungen fällt sofort auf, dass nahezu sämtliche negative Quellgradänderungen quantitativ geringer sind als jene der Kaliumlösungen. Die einzige Ausnahme stellt die Messung mit 27 mM  $\text{NaHCO}_3$  dar, wobei die Daten ähnlich der entsprechenden Kaliummessung sind, was einen Störfaktor darstellt. Des Weiteren unterliegen hier alle Daten unabhängig von der Konzentration der Hofmeister-Reihe. Der Grund für beide Beobachtungen ist der kaliumselektive Effekt.

#### 5.3.2.2 Prägen von AAm-Copolymeren

Bisher stellte die Prägung eines Materials generell eine Optimierung der ionenselektiven Quellungseigenschaften dar, weshalb auch die Synthese der soeben diskutierten copolymerisierten Hydrogele mit dem Präguungsansatz erweitert wurden. Um die Unterschiede dieser Materialien hinsichtlich ihrer Quellungseigenschaften zu diskutieren, werden die Daten der jeweils geprägten und ungeprägten Materialien in den nachfolgenden Auftragungen direkt gegenübergestellt.

In Abbildung 5.57 sowie Abbildung 5.58 sind entsprechende relative Quellgradänderungen in Abhängigkeit der Kaliumnitratkonzentration aufgetragen. Es sind sofort zwei signifikante Unterschiede zu erkennen, die eine Verbesserung des Materials infolge der Prägung darstellen. Zum einen ist die negative

Quellgradänderung des geprägten Materials, insbesondere bei AAm37-IMP, deutlich größer als beim Material ohne Prägung, wobei dies für die spätere Anwendung eine Erhöhung der Intensität des Messsignals bedeutet. Zum anderen ist die Abhängigkeit von der Kaliumkonzentration im niedrigen physiologisch relevanten Konzentrationsbereich deutlich steiler, wodurch eine schärfere Korrelation zwischen Konzentration und Quellgradänderung möglich ist.

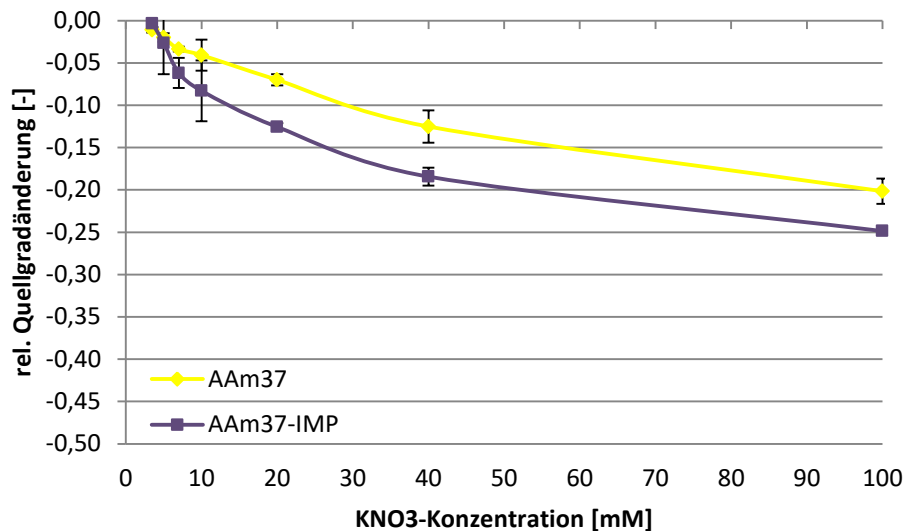


Abbildung 5.57: Konzentrationsabhängige Quellung von AAm37 vs. AAm37-IMP in KNO<sub>3</sub>

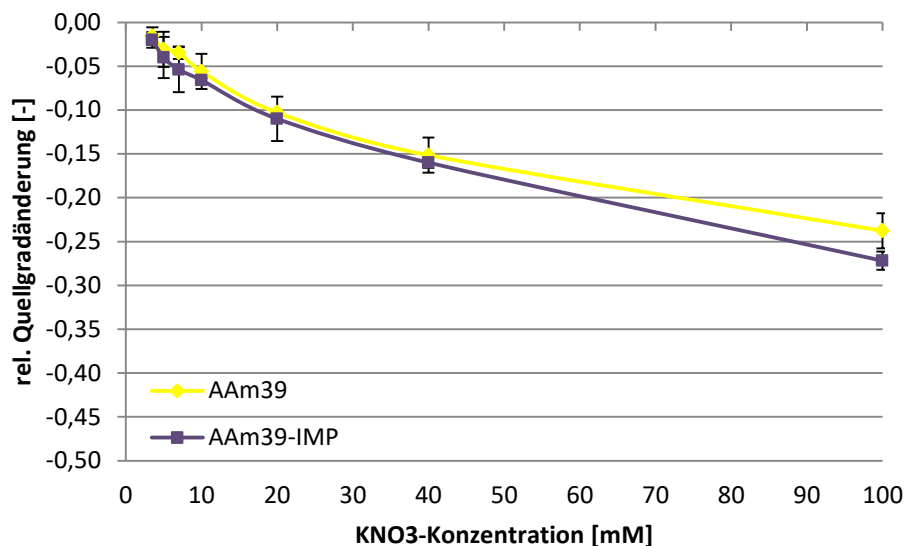


Abbildung 5.58: Konzentrationsabhängige Quellung von AAm39 vs. AAm39-IMP in KNO<sub>3</sub>

Zum Vergleich ist in nachfolgender Abbildung 5.59 und Abbildung 5.60 die relative Quellgradänderung in Abhängigkeit der Kaliumchloridkonzentration dargestellt. Hier

wurde ebenfalls eine quantitative Optimierung des Quellverhaltens erreicht, allerdings ist diese für AAm37-IMP verglichen mit Kaliumnitrat deutlich geringer und ist zudem nur im oberen Konzentrationsbereich ab 20 mM zu beobachten. Im niedrigen Konzentrationsbereich unterhalb von 20 mM ist keine Veränderung der Daten zu erkennen. Die Begründung ist, dass  $\text{Cl}^-$  effektiver am Polymer bindet als  $\text{NO}_3^-$ .

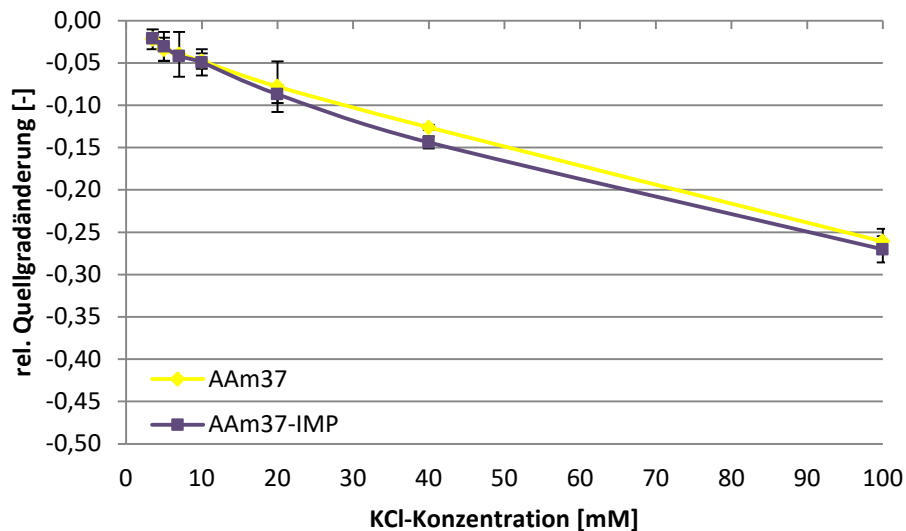


Abbildung 5.59: Konzentrationsabhängige Quellung von AAm37 vs. AAm37-IMP in KCl

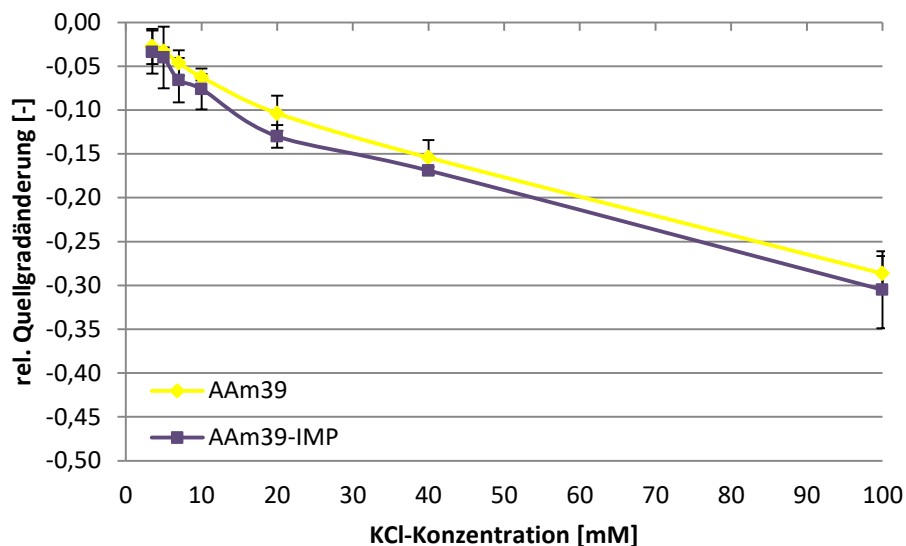
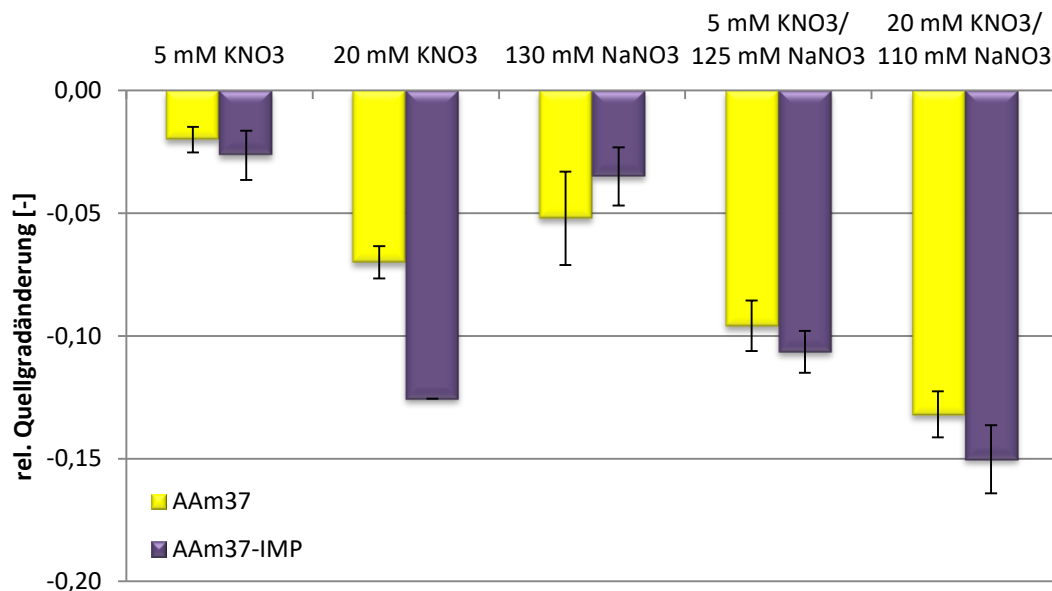


Abbildung 5.60: Konzentrationsabhängige Quellung von AAm39 vs. AAm39-IMP in KCl

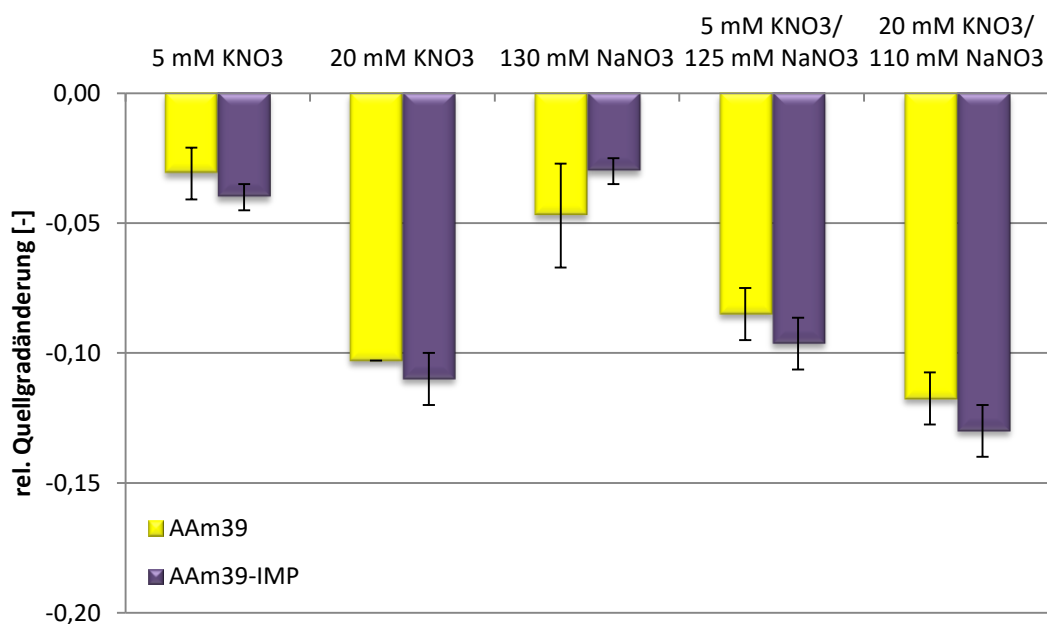
Anschließend erfolgt wiederum die Prüfung des Quellungsverhaltens hinsichtlich der relevanten Kontrolllösungen bzw. Kontrollgemische anhand von Abbildung 5.61 und

Abbildung 5.62. Bei sämtlichen Lösungen und Gemischen wurde im Vergleich zum ungeprägten Copolymermaterial eine qualitative Optimierung erreicht. Während bei den Kaliumlösungen die negative relative Quellgradänderung deutlich gesteigert und somit die Intensität des Messsignals erhöht werden konnte, wurde jene der hohen Natriumkonzentration von 130 mM deutlich verringert. Der Grund ist die Erhöhung der Kaliumselektivität durch die Prägung des Materials hinsichtlich des Kaliums. Vergleicht man die reinen Kaliumlösungen, so ist zu berücksichtigen, dass die Abhängigkeit hinsichtlich des Kaliumnitrats nicht proportional ist, sondern die Korrelation entsprechend Abbildung 5.57 bzw. Abbildung 5.58 angewendet werden muss.



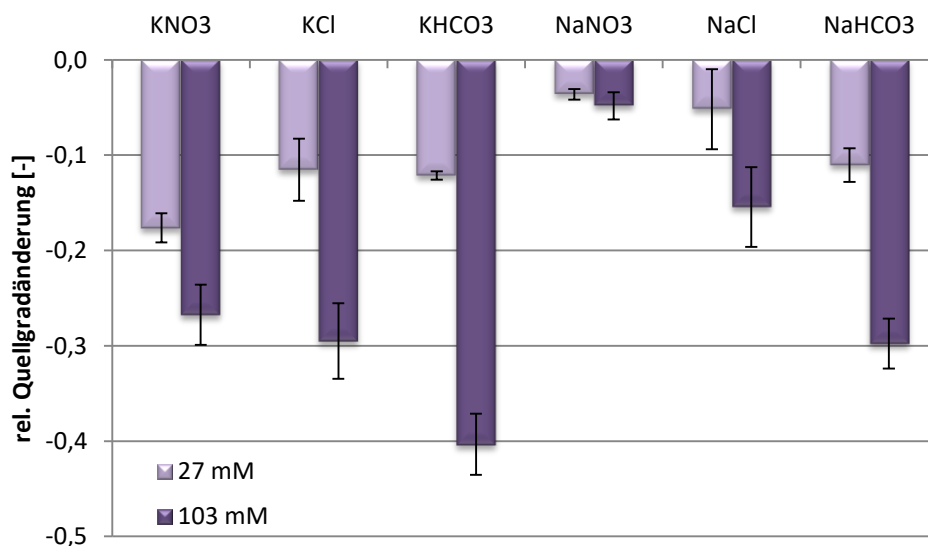
**Abbildung 5.61: Konzentrationsabhängige Quellung von AAm37-IMP vs. AAm37**

Bezüglich der Gemische aus Kalium- und Natriumnitrat konnte mittels Prägung ebenfalls eine Erhöhung der negativen relativen Quellgradänderung erreicht werden. Diese ist in diesem Fall quantitativ nicht wirklich additiv, wie bei vorherigen Messungen. Beim Gemisch mit 20 mM Kaliumnitrat ist das Ergebnis etwas geringer als die Summe der Einzelmessungen von 20 mM KNO<sub>3</sub> und 130 mM NaNO<sub>3</sub>, hingegen beim Gemisch mit 5 mM KNO<sub>3</sub> ist das Ergebnis deutlich höher als die Summe der entsprechenden reinen Lösungen. Diese Tatsache ist aber prinzipiell unproblematisch.

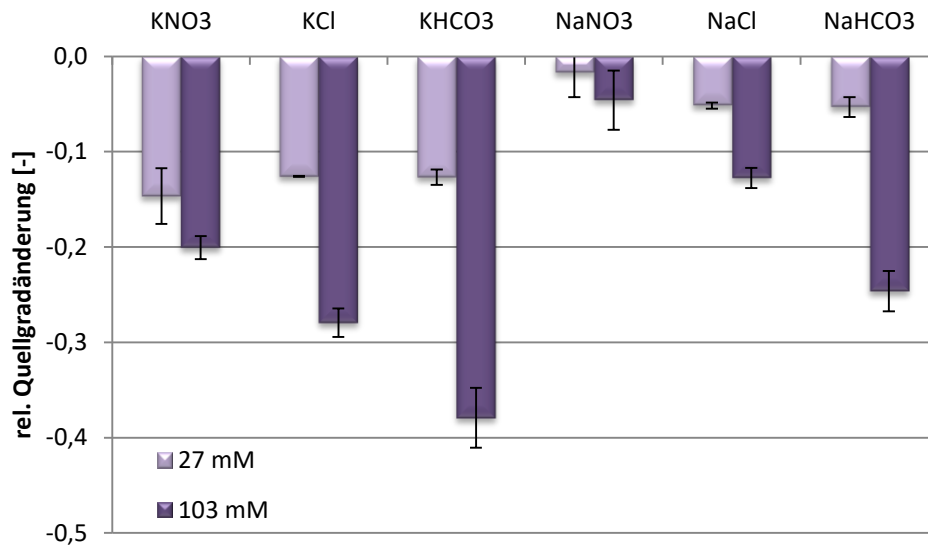


**Abbildung 5.62: Konzentrationsabhängige Quellung von AAm39-IMP vs. AAm39**

Des Weiteren sind nun wiederum die weiteren, als relevant identifizierten, Störfaktoren zu prüfen, weshalb die entsprechenden Daten in nachfolgender Abbildung 5.63 und Abbildung 5.64 dargestellt sind.



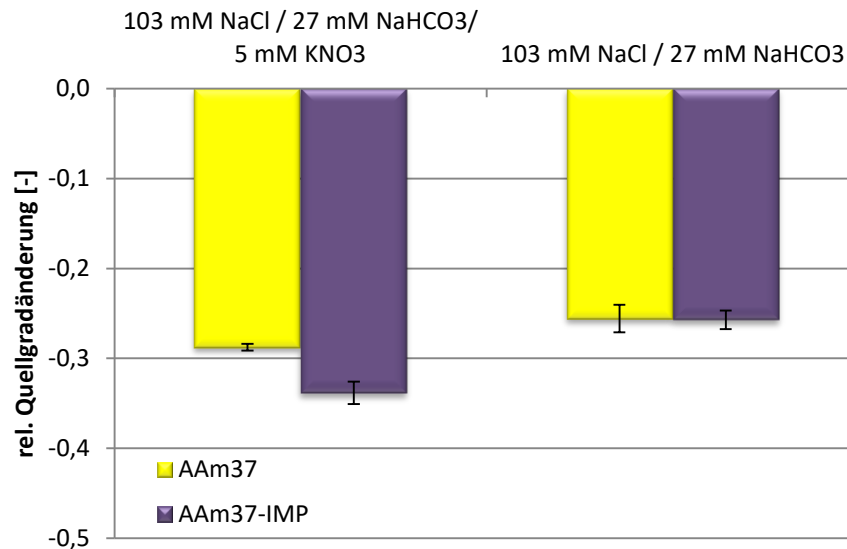
**Abbildung 5.63: Quellung von AAm37-IMP in Kalium- bzw. Natriumlösungen**



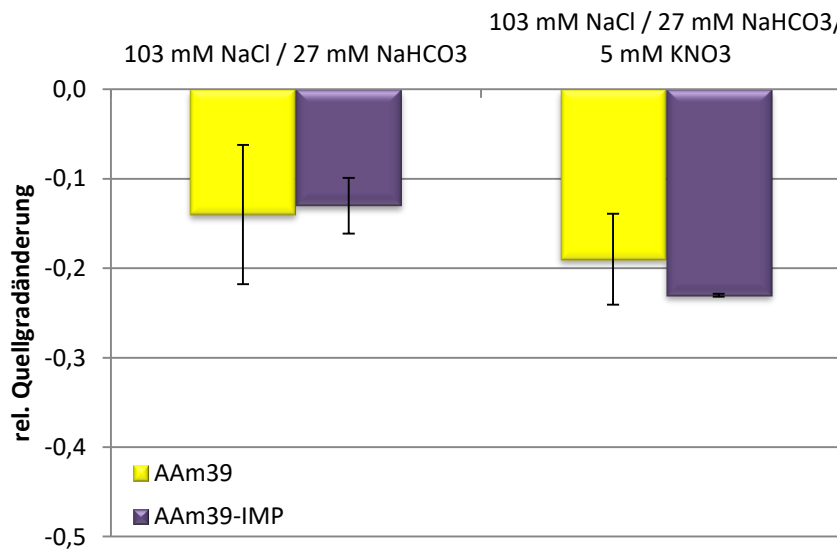
**Abbildung 5.64: Quellung von AAm39-IMP in Kalium- bzw. Natriumlösungen**

Qualitativ sehen die Quellungsdaten des geprägten Copolymers jenem ohne Prägung (Abbildung 5.55 bzw. Abbildung 5.56) ähnlich. Ein großer Unterschied ist bei den relativen Quellgradänderungen mit Kaliumnitrat zu erkennen. Während das ungeprägte Copolymer im niedrigeren Konzentrationsbereich vom Anion der Kaliumsalze unabhängig ist, sorgt der Präguungsansatz dafür, dass die Reaktion auf KNO<sub>3</sub> sowohl qualitativ als auch quantitativ deutlich verstärkt wird, wobei dies für die niedrigere und auch die höhere Konzentration gilt. Dies wurde bereits bei Materialien ohne Comonomer beobachtet (Abbildung 5.37). Eine weitere Verstärkung des Signals erfolgte für die hohe Konzentration an KCl, wodurch das Quellverhalten im hohen Konzentrationsbereich weiterhin der Hofmeister-Reihe unterliegt. Sämtliche Daten der Natriumsalze sind verglichen mit dem ungeprägten Material sowohl quantitativ als auch qualitativ kaum verändert. Dies bedeutet zusammengefasst, dass durch die Copolymerisation bereits die Querempfindlichkeiten teilweise kompensiert werden können, und die Prägung für eine Verstärkung der Intensität der Kaliummessung sorgt.

Diese Schlussfolgerung wird nochmals anhand von Abbildung 5.65 und Abbildung 5.66 deutlich, wo das Quellverhalten beider Materialien in Mischungen der wichtigsten physiologisch relevanten Querempfindlichkeiten und deren entsprechender Konzentration dargestellt wird. Dabei handelt es sich um die physiologisch relevante Konzentration an Hydrogencarbonat mit ca. 27 mM sowie Chlorid mit ca. 103 mM. Somit beträgt die vorliegende Natriumkonzentration 130 mM, wobei die physiologisch relevante Konzentration bei ca. 142 mM liegt.



**Abbildung 5.65: Quellung von AAm37 vs. AAm37-IMP unter relevanten Querempfindlichkeiten**



**Abbildung 5.66: Quellung von AAm39 vs. AAm39-IMP unter relevanten Querempfindlichkeiten**

Betrachtet man nun zunächst die Daten der Mischung aus Störfaktoren, so ist bei einer Arbeitstemperatur von 37°C kein Unterschied zwischen geprägtem und ungeprägtem Materialtyp zu erkennen, da, wie zuvor erklärt, die Querempfindlichkeit bereits durch die Copolymerisation stark kompensiert wurde, und die Prägung dann keinen Einfluss hat. Bei 39°C ist zwar ein gewisser Unterscheid zu sehen, dieser ist aber, wie an der Fehlerabschätzung zu erkennen, durch einen Messfehler zu begründen. Befindet sich  $\text{KNO}_3$  in einer physiologisch relevanten Konzentration von 5 mM im Gemisch aus Störfaktoren, so ist hier ein signifikanter Unterschied bei den Quelldaten zu erkennen, da die Prägung das kaliumsensitive Signal in Form der negativen relativen Quellgradänderung verstärkt. Insgesamt ermöglichen aber für

beide Materialien sowohl das ungeprägte als auch das geprägte Copolymer die Kaliummessung.

Kurz zusammengefasst konnte sowohl für eine Arbeitstemperatur von 37°C als auch 39°C mittels Copolymerisation mit AAm ein Material entwickelt werden, welches die physiologisch relevanten Querempfindlichkeiten verglichen mit Materialien ohne Comonomer stark reduziert, sodass eine kaliumsensitive Messung unter gegebenen Bedingungen möglich ist. Dies gilt sowohl für KCl als auch  $\text{KNO}_3$ , wobei die Daten bei  $\text{KNO}_3$  stärker ausgeprägt sind. Eine Optimierung der Signalstärke kann relativ einfach mittels Prägnungsansatz erfolgen.

### 5.3.2.3 Copolymerisation mit SPP

Einige Quelleigenschaften der Copolymerisation mit SPP werden anhand nachfolgender Abbildung 5.67 für SPP37 und Abbildung 5.68 für SPP39 beschrieben, wobei das Quellverhalten in Abhängigkeit der KCl- bzw.  $\text{KNO}_3$ -Konzentration aufgetragen ist.

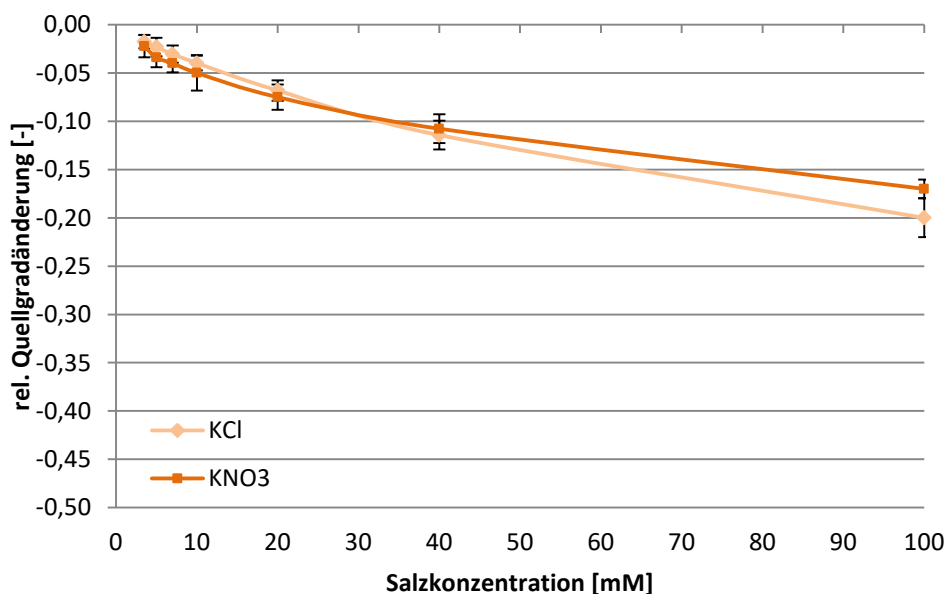
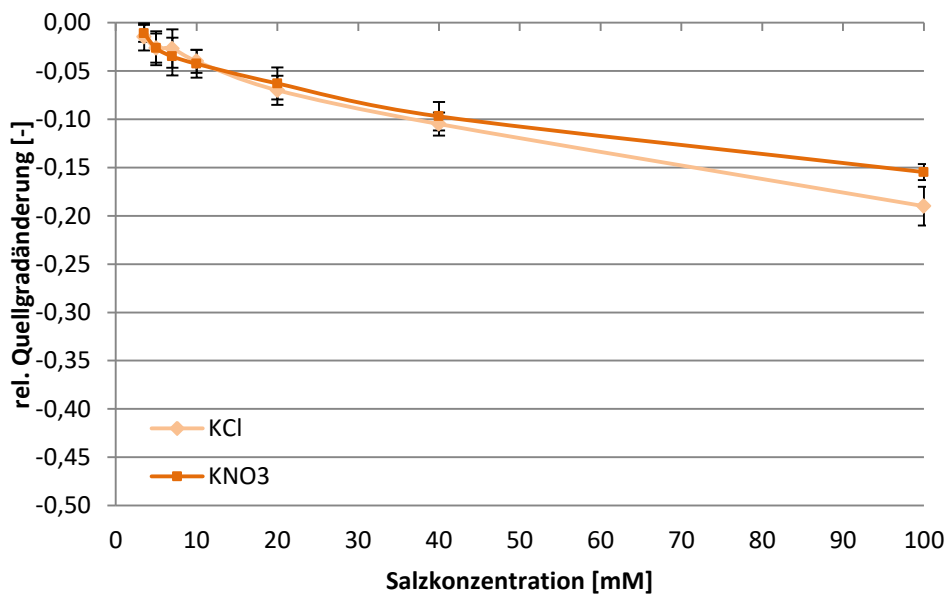


Abbildung 5.67: Kaliumionenabhängige Quellung von SPP37



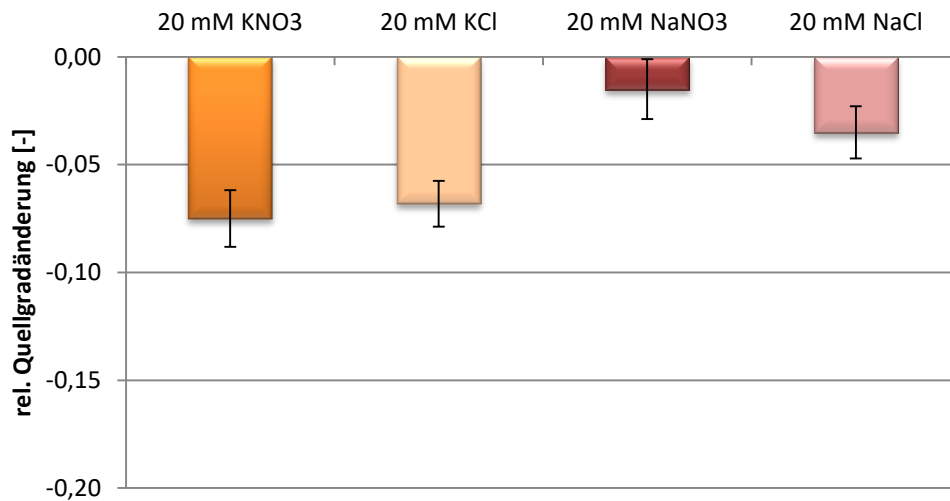


**Abbildung 5.68: Kaliumionenabhängige Quellung von SPP39**

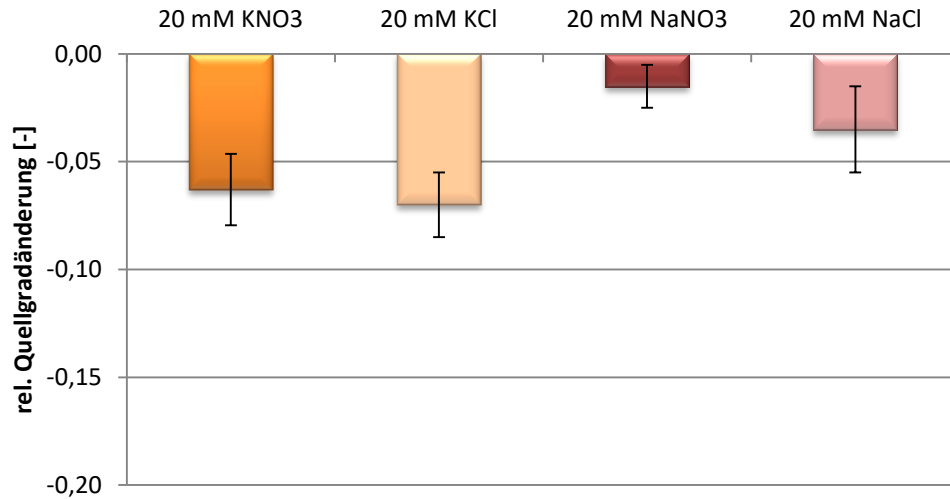
Begründet mit der erhöhten Hydrophilie des Polymersystems und dem damit einhergehenden Verlust an Intensität des Phasenübergangs, liegen auch bei diesen Materialien die Werte der negativen relativen Quellgradänderung in einem vielfach niedrigeren Bereich als jene der Hydrogelmaterien ohne Comonomer. Überwiegend ist das Quellverhalten der SPP-Copolymere analog jenem der AAM-Copolymere (vgl. Abbildung 5.49 und Abbildung 5.50). Neben der erhöhten Hydrophilie liefert auch der zwitterionische Baustein, aufgrund seines anti-Polyelektrolyteffekts, einen weiteren Beitrag zu diesem Quellverhalten. Liegt eine niedrige Ionenstärke vor, so bilden sich attraktive elektrostatische und dipolare Wechselwirkungen zwischen den zwitterionischen Segmenten des Hydrogels. Hingegen kommt es bei der Präsenz einer hohen Ionenstärke zur Bildung repulsiver Coulomb-Wechselwirkungen zwischen diesen zwitterionischen Segmenten, wodurch die hydrophoben Wechselwirkungen, entsprechend des Aussalzeffekts, kompensiert werden.

Als weitere Kontrollmessung hinsichtlich der Sensitivität des SPP-Copolymers gegenüber Kalium wird in nachfolgender Abbildung 5.69 und Abbildung 5.70 das Quellverhalten in 20 mM Kaliumnitrat- bzw. Kaliumchloridlösung mit jenem in entsprechenden Natriumsalzlösungen verglichen. Bezüglich der Kaliumsalze ist nochmal genauer zu sehen, dass zwar ein geringer quantitativer Unterschied vorliegt, dieser jedoch im Bereich der Standardabweichung liegt. Des Weiteren sind

die Quellungsdaten für 20 mM  $\text{NaNO}_3$  sowie 20 mM  $\text{NaCl}$  aufgetragen. Die entsprechenden Werte sind analog zu den AAm-Copolymeren (vgl. Abbildung 5.51 und Abbildung 5.52) deutlich geringer ist als bei Hydrogelen ohne SPP.



**Abbildung 5.69: Ionenabhängige Quellung von SPP37 (Kalium vs. Natrium)**



**Abbildung 5.70: Ionenabhängige Quellung von SPP39 (Kalium vs. Natrium)**

Der Einfluss des Natriums insbesondere der hohen physiologisch relevanten Natriumkonzentration gegenüber dem Kalium kann mittels Abbildung 5.71 und Abbildung 5.72 näher diskutiert werden. Zunächst werden jedoch die Daten für die reinen Kaliumnitratlösungen betrachtet, wobei nochmal deutlich der Unterschied zwischen 5 mM und 20 mM und somit die Abhängigkeit von der Kaliumkonzentration zu sehen ist.

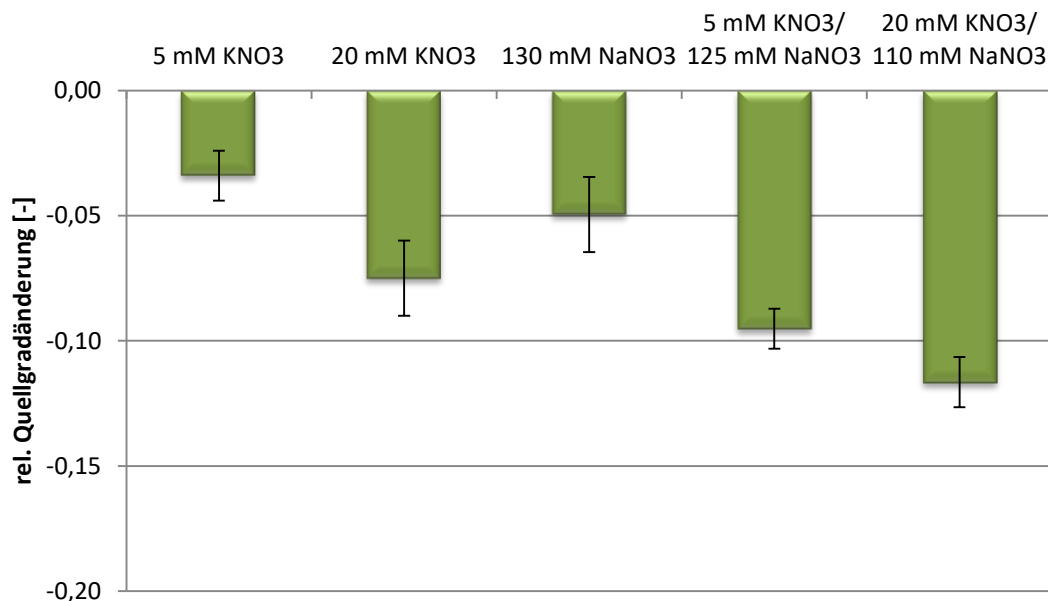


Abbildung 5.71: Konzentrationsabhängige Quellung von SPP37

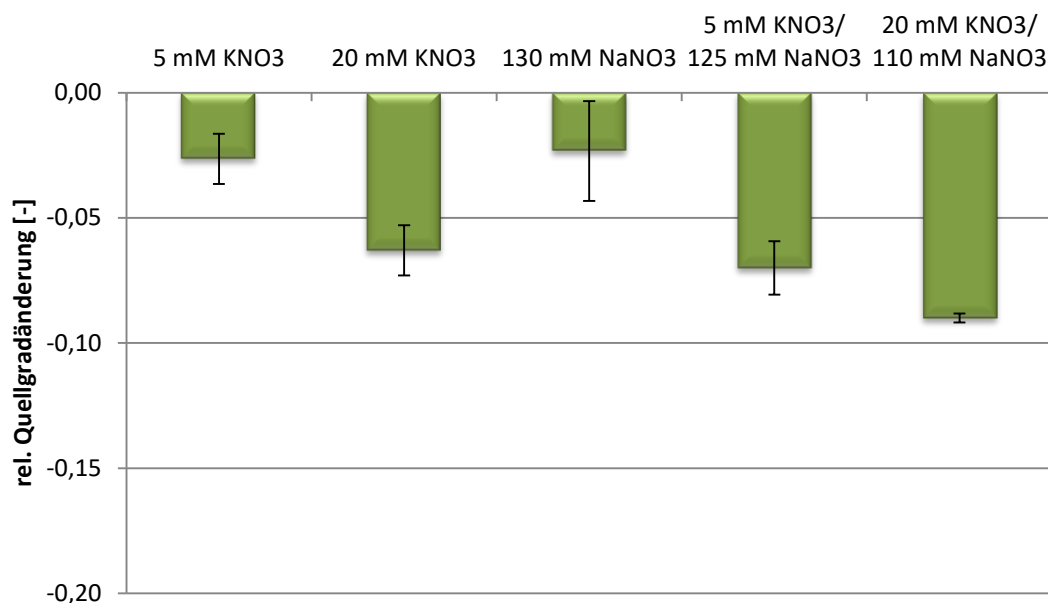
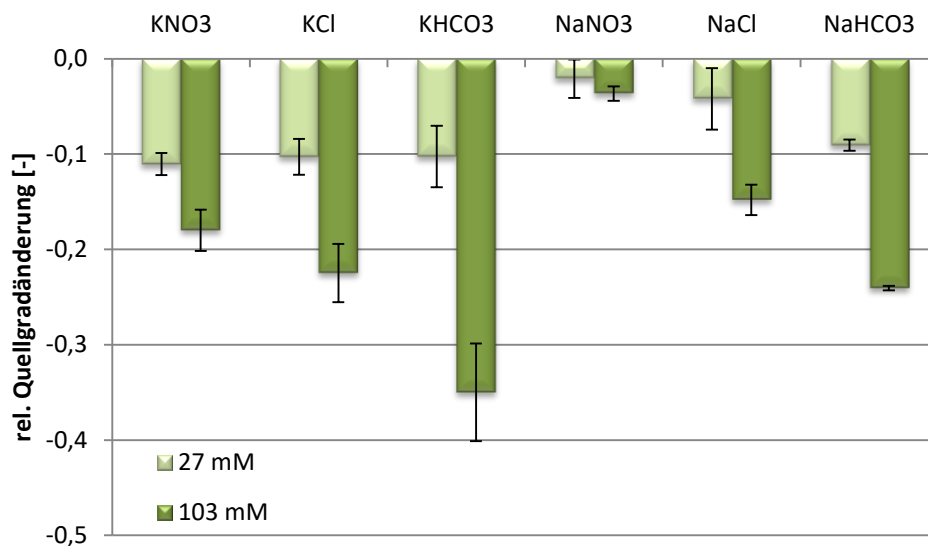


Abbildung 5.72: Konzentrationsabhängige Quellung von SPP39

Hinsichtlich der reinen Natriumnitratlösung mit einer physiologisch relevanten Konzentration von 130 mM wird ebenfalls eine signifikante negative relative Quellgradänderung beobachtet. Analog zu AAm ist diesen mit Werten von -0,05 bzw. -0,02 verglichen mit den Daten der Materialien ohne Comonomer, aufgrund der gestiegenen Hydrophilie und des somit aufgehobenen Aussalzeffekts, deutlich

geringer. Zudem könnte der anti-Polyelektrolyteffekt des zwitterionischen Comonomers ebenfalls dazu beitragen. Qualitativ ist das weitere Quellverhalten hier analog zu AAm (Abbildung 5.53 und Abbildung 5.54) und zeigt, dass die gewünschte Kaliumselektivität und –Sensitivität unter den gegebenen Bedingungen vorliegt.

Neben dem Einfluss des Kations muss anschließend auch hier der Einfluss des Anions auf die Quellung dieses Materials mit SPP als Comonomer untersucht werden, wobei wiederum die Ergänzung der bisherigen Daten entsprechender Nitrate und Chloride um Hydrogencarbonat erfolgt. Außerdem werden entsprechende physiologische Konzentrationen betrachtet um konkrete Querempfindlichkeiten zu identifizieren, was anhand von Abbildung 5.73 und Abbildung 5.74 erfolgt.



**Abbildung 5.73: Quellung von SPP37 in Kalium- bzw. Natriumlösungen**

Auch hier ist eine Analogie zum Quellverhalten mit entsprechenden AAm-Copolymeren zu erkennen, wobei bei niedrigen Konzentrationen keine Anionabhängigkeit vorliegt. Im Vergleich zu entsprechenden Ergebnissen hinsichtlich der Materialien ohne Comonomer aus Abbildung 5.37 ist nochmals die deutliche Kompensation des Aussalzeffekts zu sehen. Auch bei den SPP-Copolymeren wird bei der Messung mit 27 mM  $\text{NaHCO}_3$  ein Ergebnis ähnlich der entsprechenden Kaliummessung erhalten, sodass auch bei diesen Materialien die physiologisch relevante Konzentration an Hydrogencarbonat einen Störfaktor darstellen kann.

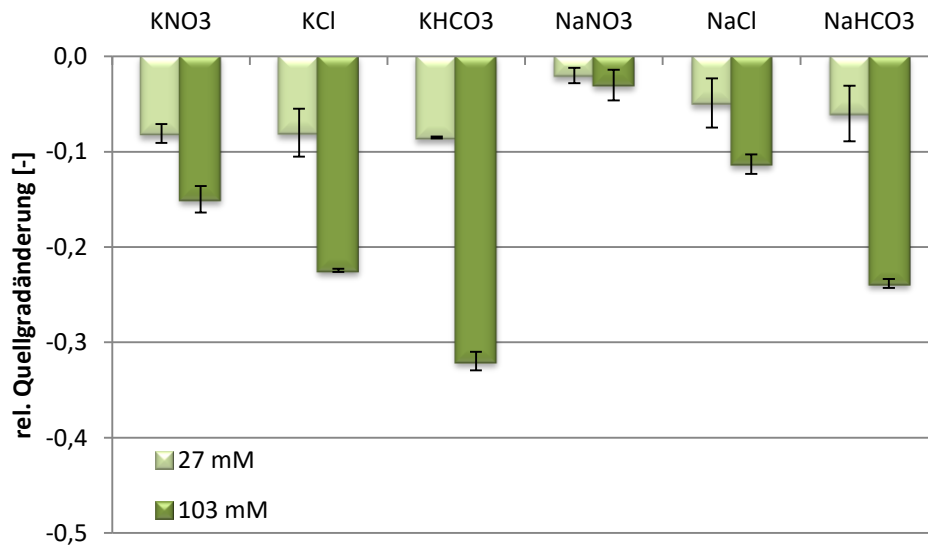


Abbildung 5.74: Quellung von SPP39 in Kalium- bzw. Natriumlösungen

#### 5.3.2.4 Prägen von SPP-Copolymeren

Die Prägung eines Hydrogels stellte in dieser Arbeit durchweg, unter anderem beim AAm-Copolymer, eine Optimierung der ionenselektiven und -sensitiven Quellungseigenschaften dar, weshalb auch die Synthese des soeben diskutierten mit SPP copolymerisierten Hydrogels mit dem Präguungsansatz erweitert wurde. Nachfolgend sind die jeweiligen Ergebnisse je nach Arbeitstemperatur in Abhängigkeit der KNO<sub>3</sub>-Konzentration (Abbildung 5.75 und Abbildung 5.76) bzw. KCl-Konzentration (Abbildung 5.77 und Abbildung 5.78) direkt gegenübergestellt.

Durchweg ist analog zu AAm bei höheren Konzentrationen eine Erhöhung der Intensität des Messsignals in Form einer größeren negativen relativen Quellgradänderung zu erkennen, welche direkt auf die Prägung zurückzuführen ist. Beim AAm-Copolymer ist überwiegend auch im niedrigeren Konzentrationsbereich unterhalb von 10 mM eine Differenz des Quellverhaltens zwischen geprägtem und ungeprägtem Material zu beobachten. Dies ist hier beim SPP Copolymer nicht der Fall, denn unterhalb von 10 mM KNO<sub>3</sub> liegen die Messwerte sehr nah beisammen. Dies kann möglicherweise auf die Eigenschaften des zwitterionischen SPPs zurückgeführt werden, wobei es bei geringer Ionenstärke zur Bildung attraktiver elektrostatischer Wechselwirkungen kommt, sodass im niedrigen Konzentrationsbereich die Kaliumionen bereits ohne eine Prägung optimal und effizient im Hydrogelsystem, insbesondere an den Kronenethereinheiten, begünstigt durch die zwitterionischen Eigenschaften, gebunden werden. Eine Prägung könnte in

dem Fall keinen Unterschied mehr ausmachen. Im höheren Konzentrationsbereich reagiert das SPP aufgrund seiner Eigenschaften völlig anders, sodass unter dieser veränderten Grundlage auch eine Prägung einen Einfluss hat und letztendlich eine Optimierung der Kaliumsensitivität hervorruft.

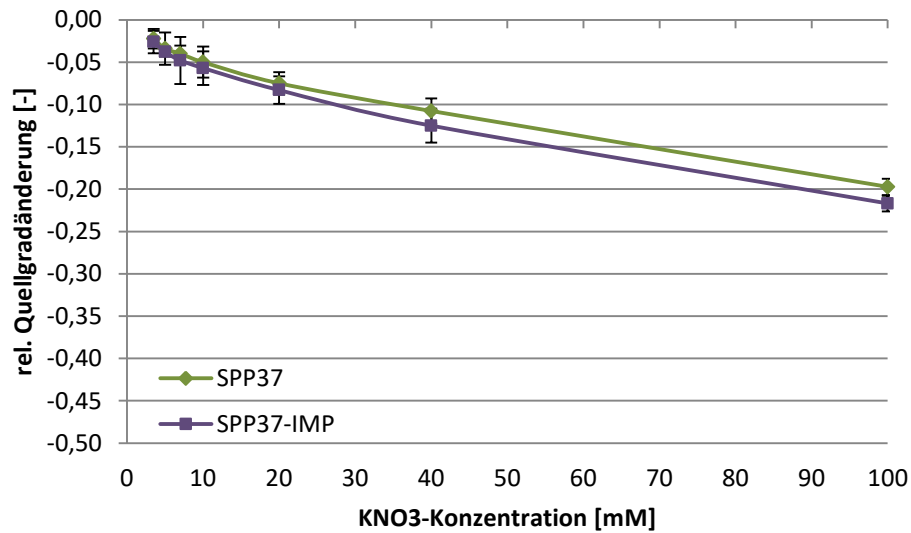


Abbildung 5.75: Konzentrationsabhängige Quellung von SPP37 vs. SPP37-IMP in KNO<sub>3</sub>

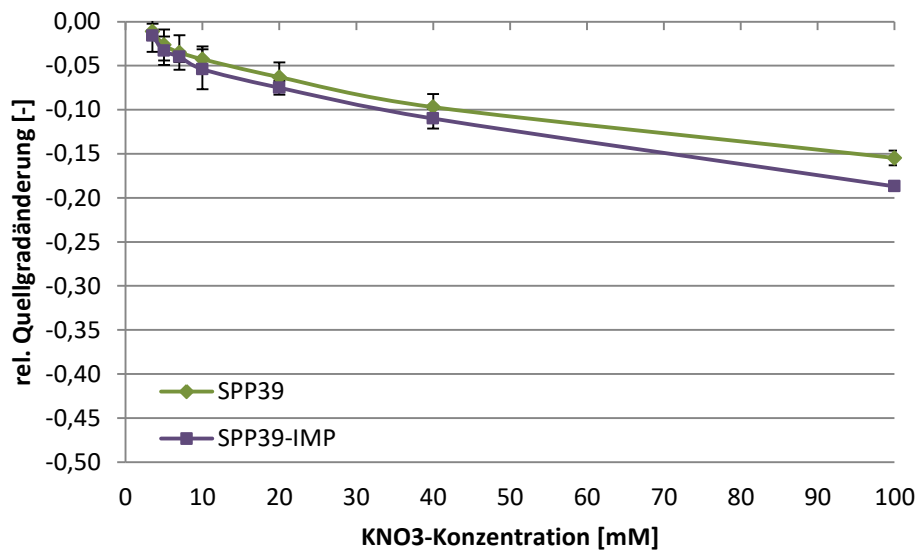
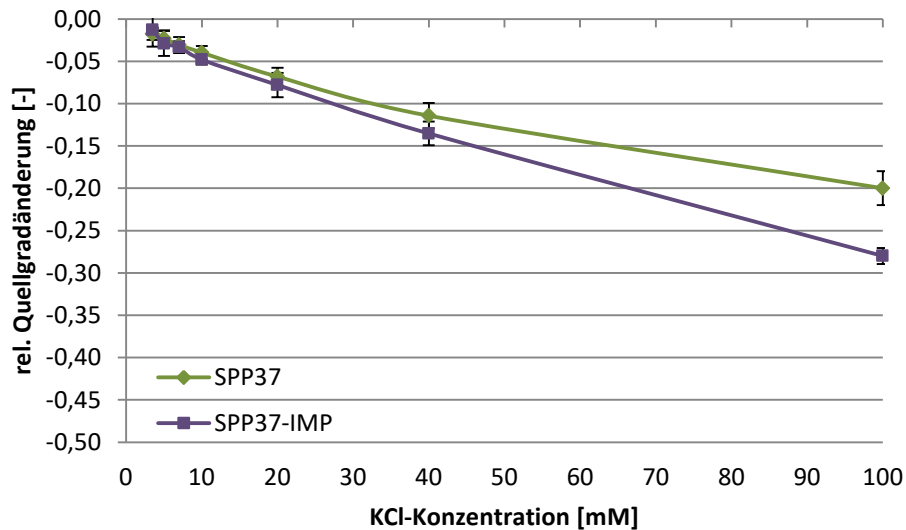
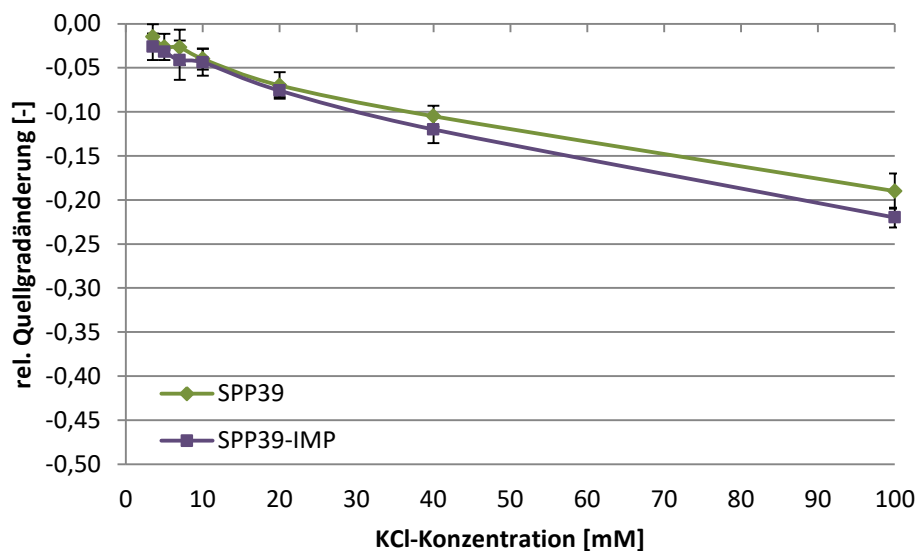


Abbildung 5.76: Konzentrationsabhängige Quellung von SPP39 vs. SPP39-IMP in KNO<sub>3</sub>



**Abbildung 5.77: Konzentrationsabhängige Quellung von SPP37 vs. SPP37-IMP in KCl**



**Abbildung 5.78: Konzentrationsabhängige Quellung von SPP39 vs. SPP39-IMP in KCl**

Nachfolgend erfolgt wiederum die Prüfung des Quellungsverhaltens hinsichtlich der relevanten Kontrolllösungen bzw. Kontrollgemische anhand von Abbildung 5.79 und Abbildung 5.80. Bei sämtlichen Lösungen und Gemischen wurde im Vergleich zum ungeprägten Copolymermaterial eine qualitative Optimierung erreicht. Am Beispiel von 5 mM  $\text{KNO}_3$  ist nochmals genauer zu sehen, dass das Messsignal, wie soeben diskutiert, unabhängig von der Prägung und somit sehr ähnlich ist, wobei die Differenz hier innerhalb der Standardabweichung beider Messwerte liegt. Der zuvor diskutierte Einfluss des zwitterionischen Segments ist erst oberhalb von

10 mM  $\text{KNO}_3$  zu erwarten, sodass auch bei dieser Konzentration keine starke Erhöhung der negativen Quellgradänderung zu sehen ist.

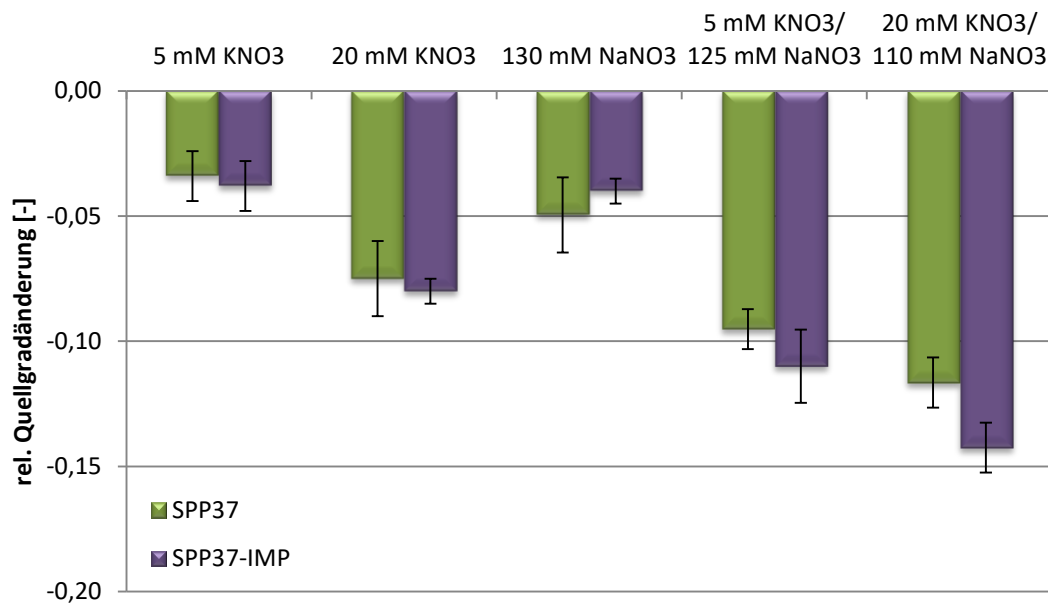


Abbildung 5.79: Konzentrationsabhängige Quellung von SPP37-IMP vs. SPP37

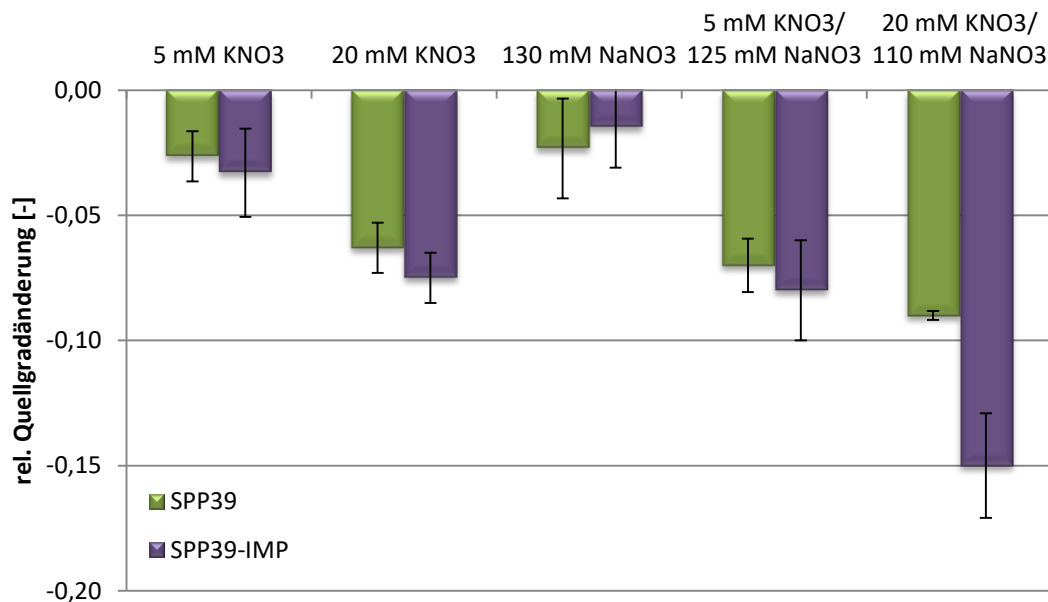


Abbildung 5.80: Konzentrationsabhängige Quellung von SPP39-IMP vs. SPP39

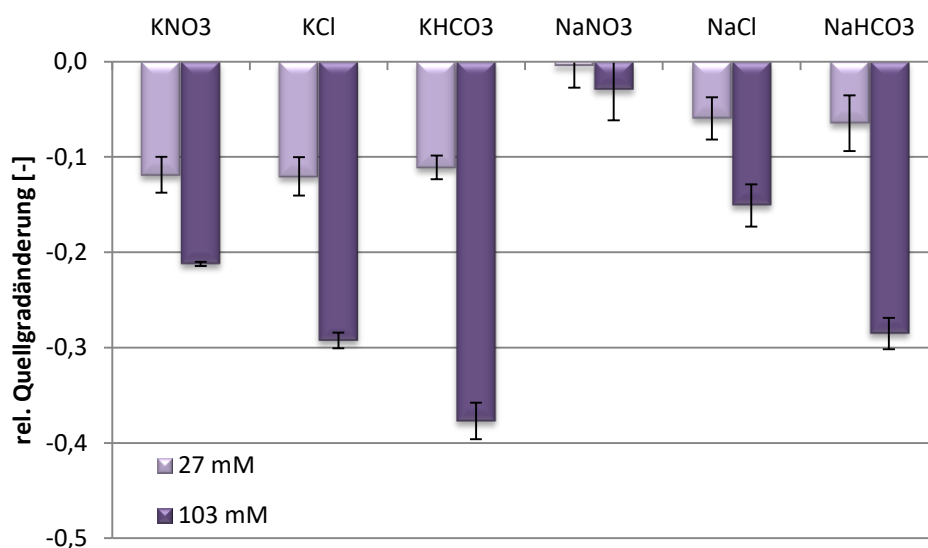
Dem gegenüber steht der Messwert infolge einer hohen Natriumkonzentration von 130 mM  $\text{NaNO}_3$ . Hier ist ein eindeutiger Einfluss der Prägung festzustellen, wobei



das geprägte Hydrogel eine geringe Sensitivität gegenüber Natrium aufweist als das entsprechend ungeprägte Material.

Des Weiteren ist auch bei den dargestellten Gemischen aus Natrium und Kalium aufgrund der Prägung des Materials eine eindeutige Erhöhung des Messsignals zu beobachten. Bezüglich der 5 mM und 20 mM  $\text{KNO}_3$ -Konzentration wurde zuvor bei den reinen Lösungen eine sehr geringe und kaum reproduzierbare Differenz identifiziert, was durch die attraktiven elektrostatischen Wechselwirkungen begründet wurde. Diese sind bei einer hohen Ionenstärke allerdings nicht präsent, stattdessen herrschen repulsive Wechselwirkungen, sodass eine Optimierung durch eine Prägung hier doch möglich und erfolgreich ist.

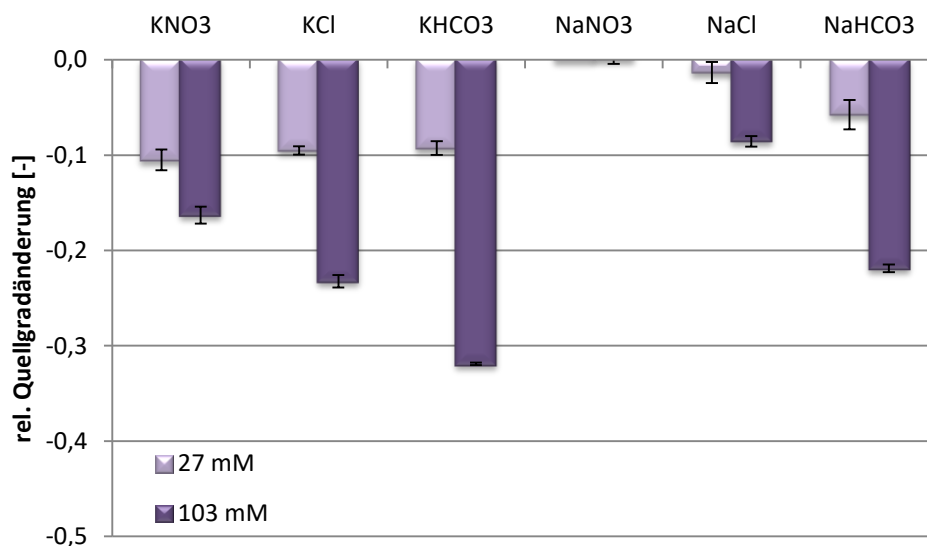
Anschließend sind wiederum die weiteren, als relevant identifizierten, möglichen Störfaktoren zu prüfen, wozu die entsprechenden Daten in Abbildung 5.81 und Abbildung 5.82 dargestellt sind. Dabei liegt der Fokus weiterhin auf den Anionen wie Nitrat, Chlorid (physiologische Konzentration: 103 mM) und Hydrogencarbonat (physiologische Konzentration: 27 mM).



**Abbildung 5.81: Quellung von SPP37-IMP in Kalium- bzw. Natriumlösungen**

Qualitativ sehen die Quellungsdaten des geprägten Copolymers jenem ohne Prägung (vgl. Abbildung 5.73) sehr ähnlich. Hinsichtlich der Kaliumsalze ist das Quellverhalten im niedrigeren Konzentrationsbereich analog der bisherigen Diskussion unabhängig vom Anion. Die Messwerte sind nahezu identisch mit jenen des ungeprägten Materials. Diese Beobachtung deckt sich weiterhin mit der Theorie, dass es aufgrund des zwitterionischen SPPs und dessen attraktiven

elektrostatischen Wechselwirkungen bei niedriger Ionenstärke, zu einer Begünstigung der kaliumsensitiven Effekts kommt. Dieser überwiegt einer Anionabhängigkeit und ist so effizient, dass eine Prägung keinen Unterschied machen kann. Bei höherer Ionenstärke ist dies aufgrund repulsiver Wechselwirkungen des zwitterionischen Segments nicht mehr der Fall, sodass zwar ein Aussalzen deutlich kompensiert wird, aber ebenfalls ein anionabhängiges Quellverhalten auftritt, was wiederum der Hofmeister-Reihe unterliegt. Quantitativ ist die negative relative Quellgradänderung deutlich größer als beim ungeprägten Material, da unter gegebenen Bedingungen auch der Beitrag der Prägung wieder vorhanden ist, welche eine Steigerung der Kaliumsensitivität und dementsprechend eine Verstärkung des Messsignals hervorruft.

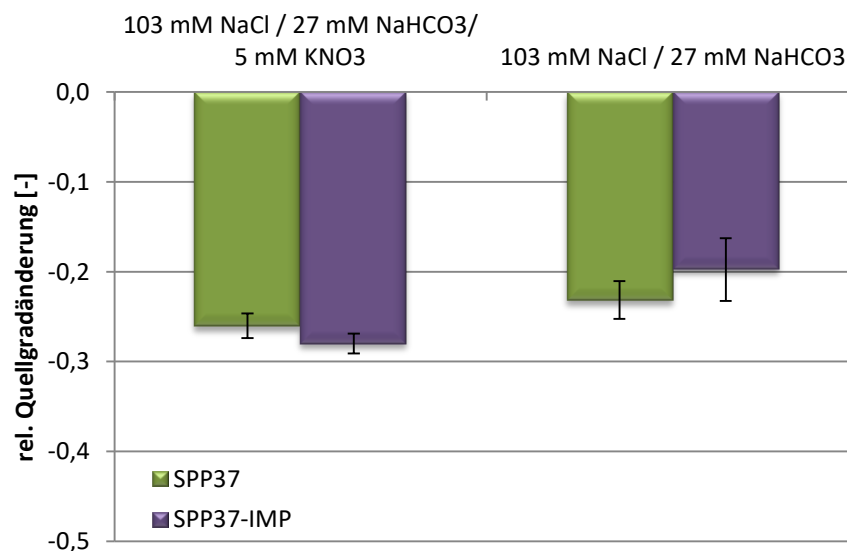


**Abbildung 5.82: Quellung von SPP39-IMP in Kalium- bzw. Natriumlösungen**

Hinsichtlich der Natriumsalze ist für beide Konzentrationsbereiche kein qualitativer Unterschied verglichen mit dem ungeprägten Material zu sehen, dementsprechend liegt in beiden Bereichen weiterhin eine Abhängigkeit bezüglich des Anions gemäß der Hofmeister-Reihe vor. Quantitativ konnte mittels Prägung die Sensitivität gegenüber Natrium im niedrigen Konzentrationsbereich gegenüber dem ungeprägten Material deutlich verringert werden. Dies ist insbesondere für die physiologisch relevante Hydrogencarbonat Konzentration von 27 mM interessant, da dessen Messwert zuvor nahezu identisch mit jenem der Kaliumhydrogencarbonat-Messung war. Somit konnte mittels Prägung hier ein kritischer Störfaktor kompensiert werden. Ebenfalls aufgetragen ist das entsprechende Quellverhalten hinsichtlich des

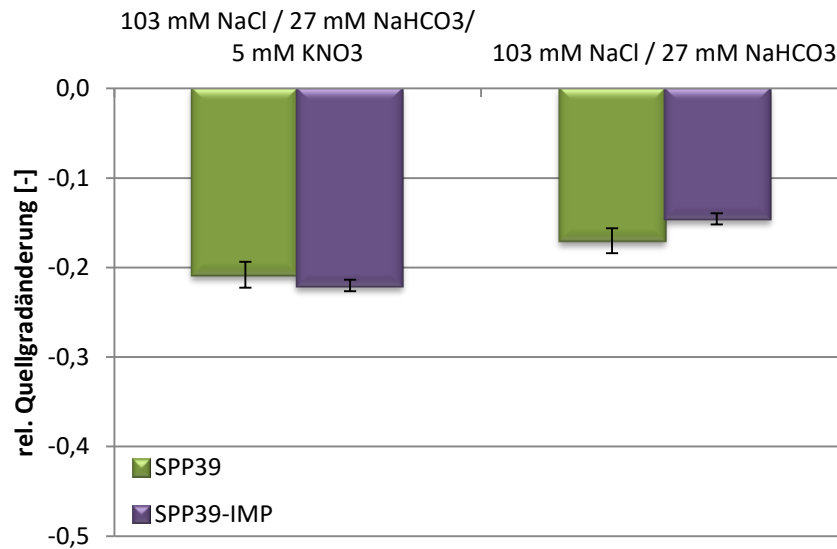
Natriumnitrats, welches zwar physiologisch uninteressant ist, aber bisher als optimale Kontrollmessung dient. Mit einem, sehr niedrigen Messwert von ca. -0,005 konnte die Querempfindlichkeit erstmals nahezu komplett kompensiert werden, was nochmal den Erfolg dieser Kombination von unterschiedlichen Eigenschaften der verschiedenen Komponenten unterstreicht.

Abschließend wird die Kaliumselektivität und -sensitivität dieses Materials noch in einer Mischung der wichtigsten physiologisch relevanten Querempfindlichkeiten untersucht (Abbildung 5.83 und Abbildung 5.84). Dabei handelt es sich wieder um die physiologisch relevante Konzentration an Hydrogencarbonat mit 27 mM sowie Chlorid mit 103 mM. Somit beträgt die vorliegende Natriumkonzentration 130 mM, wobei die physiologisch relevante Konzentration bei ca. 142 mM liegt.



**Abbildung 5.83: Quellung von SPP37 vs. SPP37-IMP unter relevanten Querempfindlichkeiten**

Der Einfluss der Prägung ist hier auch für diese Mischungen nochmals deutlich zu erkennen, wobei die negative relative Quellgradänderung hier geringer ist als beim ungeprägten Material. Liegt im Gemisch aus Störfaktoren eine physiologisch relevante Konzentration an Kalium von 5 mM in Form von  $\text{KNO}_3$  vor, so wird die Kaliumsensitivität und demnach die Intensität des Messsignals in Folge der Prägung verstärkt, was mittels Quelldaten bestätigt wird. Zwar ist der Unterschied zum ungeprägten Material quantitativ sehr gering, entscheidend ist jedoch die Differenz zwischen der Mischung ohne  $\text{KNO}_3$  und jener mit 5 mM  $\text{KNO}_3$ .



**Abbildung 5.84: Quellung von SPP39 vs. SPP39-IMP unter relevanten Querempfindlichkeiten**

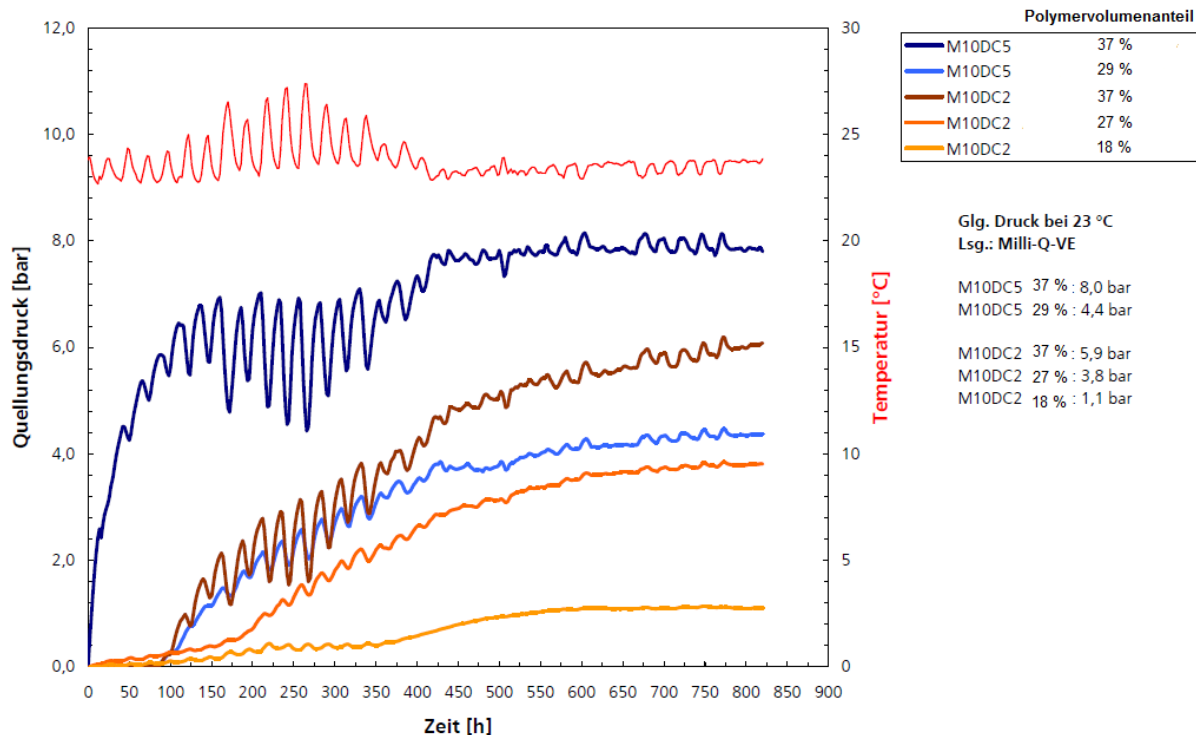
Kurz zusammengefasst konnten für Arbeitstemperaturen von 37°C bzw. 39°C mittels Copolymerisation mit SPP Materialien entwickelt werden, welche die physiologisch relevanten Querempfindlichkeiten verglichen mit Materialien ohne Comonomer stark reduzieren, sodass eine kaliumsensitive Messung unter gegebenen Bedingungen möglich ist. Dies gilt sowohl für KCl als auch  $\text{KNO}_3$ . Der Grund dafür ist ein vielversprechendes Zusammenspiel aus allen spezifischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten. Eine wichtige Rolle spielt dabei das zwitterionische Segment des SPPs. Eine Optimierung der Signalstärke kann relativ einfach mittels Prägnungsansatz erfolgen. Dies wird hier lediglich bei hohen Konzentrationen erreicht, da die Eigenschaften des SPPs die Kaliumsensitivität bei niedrigeren Konzentrationen bereits effizient unterstützten. Das Zusammenspiel sämtlicher Eigenschaften ermöglicht eine nahezu vollständige Kompensierung eines Einflusses durch 27 mM Natriumnitrat.

## 5.4 Quelldruck

Nachdem das Quellverhalten der entwickelten kaliumsensitiven Hydrogele ausgiebig über den Quellgrad charakterisiert und diskutiert wurde, gilt es anschließend den Fokus auf den Quelldruck zu setzen. Letztendlich soll ein Zusammenhang zwischen Quellungseigenschaften und Quelldruck gefunden werden, da in der späteren Anwendung besagter Quelldruck gemessen wird und daraus Rückschlüsse auf die Kaliumkonzentration gezogen werden sollen. Zu diesem Zweck sollte von den Projektpartnern ein Hydrogeltestplatz zur Quelldruckmessung zur Verfügung gestellt werden. Bis die Entwicklung und Konstruktion dieses Testplatzes abgeschlossen war, wurden erste orientierende Messungen an einer Quelldruckmessapparatur des Fraunhofer-Instituts für Umwelt-, Sicherheits- und Energietechnik (UMSICHT) in Oberhausen durchgeführt.

### 5.4.1 Orientierende Quelldruckmessung

Die erste orientierende Quelldruckmessung am Fraunhofer-Institut UMSICHT wurde bereits zu Beginn dieser Arbeit durchgeführt, sodass hier noch kein voll entwickeltes kaliumsensitives Hydrogel zum Einsatz kommen konnte. Stattdessen wurden Basishydrogele aus PNIPAAm verwendet. Zu diesem Zeitpunkt standen mit M10DC05 und M10DC02 zwei Basiszusammensetzungen im Fokus. Ziel dieser ersten Quelldruckmessung war zum einen der Vergleich der beiden Zusammensetzungen in Abhängigkeit des Vernetzeranteils und zum anderen die Bestimmung eines möglichen maximalen Gleichgewichtsquelldrucks. Die Kenntnis des maximalen Gleichgewichtsquelldrucks ist eine notwendige Bedingung für die Entwicklung eines geeigneten Hydrogel-Testplatzes, genauer, um die Wahl geeigneter Drucksensoren zu ermöglichen. Hinsichtlich der orientierenden Quelldruckmessung standen zu Beginn des Versuchs fünf Quelldruckkammern mit Drucksensoren zur Verfügung, welche mit Hydrogel gefüllt wurden. Um eine mögliche Abhängigkeit des Quelldrucks vom Polymervolumenanteil (PVA) festzustellen, wie es auch in vorangegangenen Arbeiten der Fall war, wurden die einzelnen Kammern mit unterschiedlichen Mengen an Hydrogel bestückt. Der genaue PVA konnte im Anschluss an die Messung über die Trockenmassen ermittelt werden. Das Ergebnis dieser Messung ist in nachfolgender Abbildung 5.85 dargestellt.

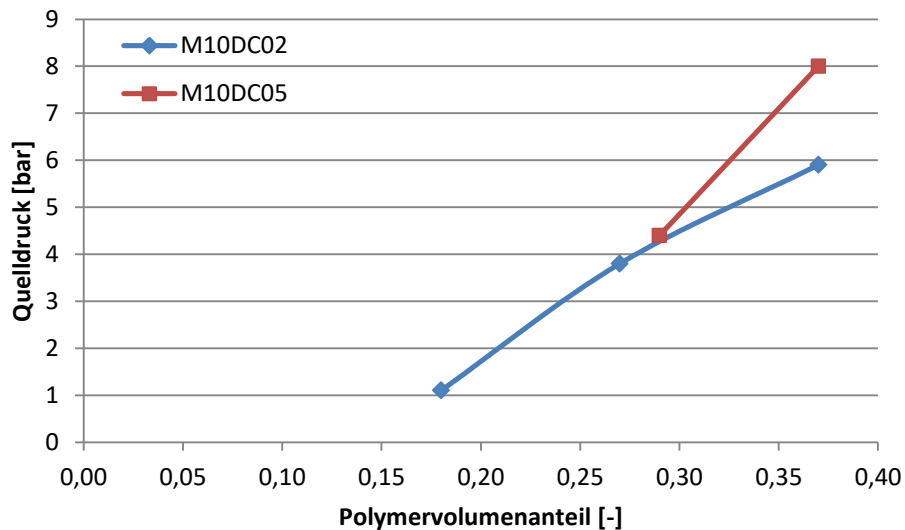


**Abbildung 5.85: Orientierende Quelldruckmessung am Fraunhofer-Institut UMSICHT**

Generell ist deutlich zu sehen, dass in sämtlichen Kammern signifikante Quelldrücke gemessen werden. Diese liegen zwischen ca. 1 bar und 8 bar und sind abhängig von der Materialzusammensetzung sowie dem Polymervolumenanteil. Dieses Verhalten basiert auf der Tatsache, dass sich ein Quelldruck ausbildet, sobald einer quellfähigen Substanz beim Quellvorgang weniger Volumen zur Verfügung steht als sie bei freier Quellung zum Erreichen des Quellungsgleichgewichts benötigt. Die hier gemessenen Quelldrücke können jeweils als maximal Drücke angesehen werden, da es sich mit 23°C um Raumtemperatur handelt, welche weder im humanen Metabolismus, noch im Testplatz im Falle eines Temperier Systemausfalls, unterschritten wird. Des Weiteren ist die Temperaturabhängigkeit zu beobachten. Zwar wurde 23°C als Messtemperatur gewählt, jedoch kommt es bei dem zugrundeliegenden Messaufbau lediglich zur Temperierung des Wasserreservoirs, sodass die Temperatur des zum Quellen verwendeten Wassers durch die äußeren Umgebungsbedingungen beeinflusst wird. Dies spiegelt sich in den Messdaten wieder, so sind hinsichtlich der Messtemperatur entsprechende Schwankungen von ca. 2-3 K zu beobachten. Während prinzipiell bei einer solchen Messung eine konstante Temperatur gewünscht ist, ermöglichen diese Temperaturschwankungen hier Aussagen über die Temperaturabhängigkeit des Quelldrucks. Während bei niedrigen Polymervolumenanteilen lediglich ein geringer Einfluss dieser

Temperaturschwankungen auf den Quelldruck beobachtet wird (ca. 100 mbar), ist dieser Einfluss bei höheren PVAs sehr deutlich zu erkennen, wobei eine Temperaturänderung um etwa 3 K eine Quelldruckänderung um bis zu etwa 3 bar hervorruft, welche zudem ohne eine auffällige Reaktionszeit erfolgt. Diese Temperaturschwankungen haben zudem dazu geführt, dass schneller ein Quellungsequilibrium erreicht wurde. Durch das ständige temperaturinduzierte Quellen und Kollabieren des Hydrogels konnte Wasser in sämtliche Bereiche eindringen, wodurch die Kontaktfläche zwischen Wasser und Hydrogel erhöht wurde. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass ein Gleichgewichtsquelldruck frühestens nach 450 h Messdauer, bei manchen Kammern sogar nicht einmal nach 800 h erreicht wurde. Somit unterscheidet sich die Messdauer der Quelldruckmessung deutlich von jener der freien Quellung. Dies ist insbesondere auf das Gelblocking-Modell zurückzuführen, dabei dringt das Lösungsmittel in die Quellschicht ein und führt zur Aufquellung der unteren Polymerschichten (vgl. Kapitel 2.2.4). Dabei bildet sich schnell eine Gelschicht aus, welche den weiteren Wasserfluss in der Quellschicht blockiert. Der Transport von Lösungsmittel zu den weiteren Polymerkörnern bzw. -schichten ist dann diffusionsgesteuert und sehr langsam, sodass das Erreichen des Quellungsgleichgewichts bzw. eines Gleichgewichtsquelldruck über alle Polymerschichten hinweg sehr viel Zeit beansprucht.

Die genaue Abhängigkeit des Quelldrucks vom Vernetzungsgrad und vom Polymervolumenanteil kann mittels der nachfolgenden Abbildung 5.86 näher diskutiert werden. Dazu wurde der Quelldruck der zuvor diskutierten Messung für die jeweiligen Vernetzungsgrade gegenüber dem PVA aufgetragen. Eindeutig zu erkennen ist hier der signifikante Einfluss des PVAs auf den Quelldruck. Dabei kann die Abhängigkeit des Quelldrucks so beschrieben werden, dass dieser mit steigendem PVA ebenfalls steigt. Dies lässt sich dadurch begründen, dass sich mit steigendem PVA mehr Material im sonst identischen Kammervolumen befindet, und somit weniger Volumen zum Erreichen des Quellungsgleichgewichts zur Verfügung steht, wodurch ein höherer Druck ausgeübt wird.



**Abbildung 5.86: Quelldruck in Abhängigkeit des PVA und des Vernetzungsgrads**

Des Weiteren zeigt die Darstellung eine scheinbare Abhängigkeit des Quelldrucks vom Vernetzungsgrad. Dabei liegt der gemessene Quelldruck für einen Vernetzungsgrad von 5 % und einem PVA von 0,37 ca. 2 bar höher als jener des Hydrogels mit einem Vernetzungsgrad von 2 %. Dem gegenüber sind die gemessenen Quelldrücke mit einem PVA von 0,29 bzw. 0,27 unabhängig vom Vernetzungsgrad. Hier ist zu anzunehmen, dass der Messwert für M10DC02 und PVA 0,37 insofern fehlerhaft ist, dass noch kein Gleichgewichtsquelldruck erreicht wurde. Dies ist dem stetigen Anstieg der Quelldruckkurve aus Abbildung 5.85 zu entnehmen. Vermutlich wird hier ein ähnlicher Gleichgewichtsquelldruck zu erwarten wie beim M10DC05, sodass der Quelldruck vom Vernetzungsgrad unabhängig ist, wobei dieses Ergebnis mit jenen der vorangegangenen Arbeiten<sup>[85,89]</sup> übereinstimmt.



### 5.4.2 Quelldruckmessung am Hydrogel-Testplatz

Sobald der Hydrogel-Testplatz von den Projektpartnern auf der Basis der ersten orientierenden Quelldruckergebnissen konzipiert und im Anschluss an seine Konstruktion zur Verfügung gestellt wurde, erfolgte die Durchführung entsprechender Quelldruckmessungen mit den jeweils aktuellen Hydrogel-Prototypen. Zur Verwendung kamen dabei a18CE- sowie a15CE-Hydrogele, deren Quellverhalten zuvor diskutiert wurde. Dieser Hydrogel-Testplatz stand insgesamt etwa 1,5 Jahre zur Verfügung, allerdings waren zum Zeitpunkt der Bereitstellung noch nicht alle Fehlerquellen und technischen Störungen behoben, da ein Großteil dieser technischen Probleme erst während einer Quelldruckmessung identifiziert werden konnten. Somit dienten die überwiegend durchgeführten Quelldruckmessungen zwangsläufig zur weiteren Entwicklung des Testplatzes. Aus patentrechtlichen Gründen wird auf die Behebung der technischen Störung im Weiteren nicht ins Detail eingegangen, jedoch ist zu berücksichtigen, dass die überwiegende Anzahl an Messdaten aufgrund dieser Fehlerquellen zwangsläufig unbrauchbar ist. Im Folgenden wird daher auf jene Messergebnisse eingegangen, welche fehlerfreien Quelldruckmessungen entnommen werden konnten und sich somit korrekt interpretieren lassen. Aufgrund der Datenmenge befinden sich einige Messdiagramme im Anhang, wobei teilweise brauchbare Ausschnitte dargestellt sind damit eine gewisse Übersichtlichkeit gegeben ist.

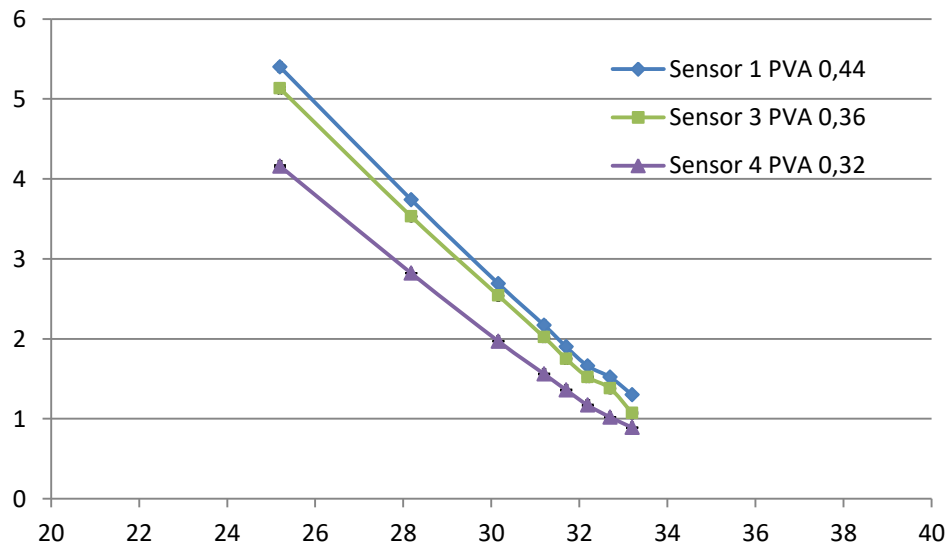
#### 5.4.2.1 Quelldruckmessung mit a18CE-Hydrogelen

Zu Beginn der Quelldruckmessungen mittels Hydrogel-Testplatz wurden zur Verfügung stehende Proben von a18CE-Hydrogelen, dessen Quellverhalten in freier Quellung bereits untersucht wurde, verwendet. Basishydrogele ohne Kronenether wurden im Testplatz aus zeitlichen Gründen bisher nicht eingesetzt, sodass mögliche Ergebnisse direkt für die bedeutenderen kalium-sensitiven Hydrogele gesammelt werden konnten.

Eine wichtige Beobachtung ist die Tatsache, dass unter den gegebenen Bedingungen eine Quelldruckmessung sehr viel länger dauert als eine Messung nach dem Prinzip der freien Quellung. Während bei der freien Quellung eine Messung lediglich 24 h andauert und das Quellungsgleichgewicht sogar bereits nach wenigen Stunden erreicht ist, benötigt eine Quelldruckmessung am Anfang der Untersuchung mehrere hundert bis mehrere tausend Stunden. Bereits das Einfahren

erfolgt über eine Dauer von ca. 300 h. Die genaue Beschreibung des Einfahrprozesses ist im Anhang zu finden (vgl. 8.1.1). Der Grund der Notwendigkeit des Einfahrens und das Quelldruckverhalten beim Einfahrprozess können mittels des sogenannten Gelblocking (vgl. 2.2.4) beschrieben werden, welches von dem blockierten Eindringen von Wasser in eine Polymerschüttung handelt. Gelblocking tritt insbesondere bei Polymerschüttungen in einem limitierten Raum wie beispielsweise hier bei einer Quellschicht auf. Zudem wird es überwiegend bei höheren Polymervolumenanteilen ab 20 % beobachtet. Das hier angewandte Einfahren durch Temperaturrampen ist eine Möglichkeit das Gelblocking zu umgehen bzw. das vollständige Aufquellen aller Gelschichten der gesamten Polymerschüttung und das Erreichen eines Quellungsgleichgewichts zu beschleunigen. Bei einer Temperaturerhöhung kollabieren die bereits gequollenen unteren Polymerschichten, sodass keine blockierende Schicht mehr vorliegend, welche den Lösungsmitteltransport behindert. Zudem besteht die Möglichkeit, dass ggf. eine veränderte Polymerschüttung entsteht. Des Weiteren ist es möglich, dass bei einer anschließenden Temperatursenkung das beim Kollabieren freigesetzte Wasser mit trockenen Partikeln in Kontakt steht und diese aufquillt, während die unteren kollabierten Partikel das neu in die Kammer transportierte Lösungsmittel zum wiederholten Quellen verwendet. So würde der Lösungsmittelübergang nicht mehr diffusionskontrolliert und somit deutlich schneller ablaufen.

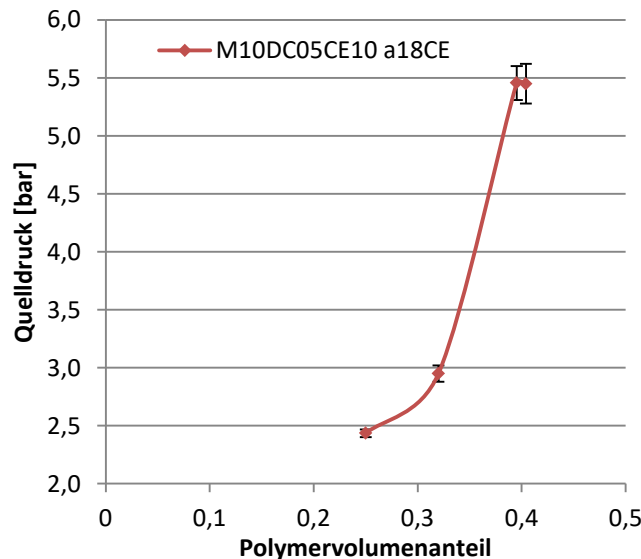
Mit den, im Anschluss an das Einfahren, erhobenen Quelldruckdaten lässt sich die Temperaturabhängigkeit des Quelldrucks graphisch in Abbildung 5.87 darstellen, wobei jeweils die Mittelwerte der jeweiligen Quelldruckdaten der entsprechenden Temperaturen im Equilibrium verwendet wurden. Hinsichtlich des Sensors 3 wurde insbesondere darauf geachtet, dass falsche Werte entsprechend des Sägezahnphänomens (vgl. 8.1.1) nicht in die Kalkulation gelangten. Erwartungsgemäß ist eine eindeutige Temperaturabhängigkeit des Quelldrucks im Temperaturbereich von 25°C bis 33,3°C zu beobachten. Wie auch beim freien Quellen ist kein scharfer bzw. sprunghafter, sondern eher ein sigmoidaler Temperaturübergang zusehen. Wäre es im Laufe der Messung nicht zu den genannten technischen Störungen (vgl. 8.1.1) und letztlich zum Abbruch der Messung gekommen, wäre für den weiteren Verlauf bei steigender Temperatur ein Abflachen folglich vollständiger Phasenseparation auf einen Basiswert zu erwarten.



**Abbildung 5.87: Quelldruck in Abhängigkeit der Temperatur für M10DC05CE10 a18CE**

Bei einer Verringerung der Temperatur ist eine Druckerhöhung bis hin zu einem Maximaldruck zu erwarten. Da sich bei den dargestellten Messpunkten um Mittelwerte von größeren Mengen an Messwerten handelt, sind ebenfalls die Standardabweichungen hinsichtlich möglicher Quelldruck- bzw. Temperaturschwankungen aufgetragen. Diese Abweichungen sind bei beiden Parametern so gering, dass sie unter den einzelnen Datenpunkten kaum zu erkennen sind. Somit wird, sofern das Sägezahnphänomen unberücksichtigt bleibt, in allen Fällen ein stabiles Quelldruckgleichgewicht erreicht. Generell ist hier wie auch in den bisher diskutierten Darstellungen zu sehen, dass insbesondere der Polymervolumenanteil einen großen Einfluss auf den Quelldruck hat, wobei es sich nicht um einen Einfluss auf das qualitative Verhalten des Quelldrucks handelt sondern um eine quantitative Beeinflussung. Um die Abhängigkeit vom Polymervolumenanteil (PVA) näher zu betrachten erfolgt das Heranziehen von Abbildung 8.3 (siehe Anhang). Bei dieser Messung konnten alle vier Sensoren und Sensorkörper eingesetzt werden, welche mit drei unterschiedlichen Polymervolumenanteilen bestückt wurden. Um die Reproduzierbarkeit zu prüfen besaßen zwei Sensorkörper den gleichen Polymervolumenanteil. Das Einfahren erfolgte bereits vor der eigentlichen Messung, welche bei einer Temperatur von 25°C stattfand. Beim Einstellen der Temperatur kommt es erwartungsgemäß zügig zu einer Reaktion, wobei in allen Fällen ein Gleichgewichtsquelldruck eingenommen wird, welcher über den kompletten Messzeitraum von 40 h konstant bleibt. Bereits bei der qualitativen Betrachtung der vier Quelldruckniveaus fällt die eindeutige

Abhängigkeit des Quelldrucks vom PVA auf, wobei mit steigendem PVA ein höherer Quelldruck eingenommen wird. Ebenfalls ist zu sehen, dass der Gleichgewichtsquelldruck der beiden Sensorkörper mit gleichem PVA ein identisches Niveau einnimmt, was auf die Reproduzierbarkeit des Quelldrucks hinweist.



**Abbildung 5.88: Quelldruck in Abhängigkeit des PVA für M10DC05CE10 a18CE bei 25°C**

Quantitativ sind diese Messdaten für 25°C in Abbildung 5.88 zu betrachten. Dabei wird eine exponentielle Abhängigkeit des Quelldrucks vom PVA sichtbar. Hinsichtlich der aufgetragenen Mittelwerte ist bei den beiden PVAs von 40 % über die 40 h Messdauer eine Standardabweichung von etwa 0,1 bar vorhanden. Diese ist vermutlich auf kleine Temperaturspitzen zurückzuführen. Im weiteren Verlauf der Messung wurde über einen Intervall von 100 h mit 20 mM Kaliumnitratlösung gemessen, wobei keine Reaktion beobachtet wurde. Der Wechsel zu 20 mM Bariumnitratlösung führte zu einem zügigen Anstieg des Quelldrucks, wobei eine Quelldruckerhöhung von etwa 1 bar erreicht wurde. Weitere bedeutende Daten konnten aufgrund technischer Probleme (vgl. 8.1.2) nicht aufgenommen werden.

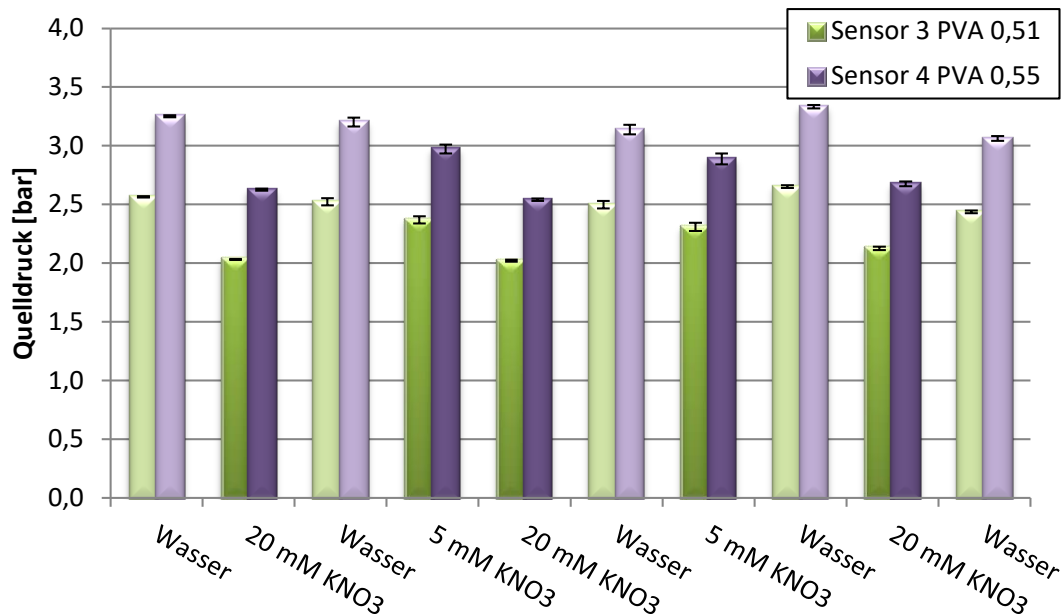
Hinsichtlich des Quelldruckverhaltens des M10DC05CE10 mit dem Kronenethertyp a18CE lässt sich knapp zusammenfassen, dass die Messbedingungen zum Zeitpunkt der Messungen stark durch die technischen Gegebenheiten des zur Verfügung stehenden Hydrogeltestplatzes limitiert waren. Dennoch konnten einige wichtige Informationen und Ergebnisse aufgrund der gesammelten Daten extrahiert werden. Es wurde gezeigt, dass das Hydrogel auch in granulierter Form und in einem limitierten Volumen sehr schnell auf gegebene Temperaturänderungen

reagiert, wobei eine dem freien Quellen ähnliche Temperaturabhängigkeit identifiziert werden konnte. Dabei kann in Abhängigkeit vom PVA ein Quelldruck von 5-6 bar bei 25°C erreicht werden. Zudem sind die erhobenen Quelldruckdaten reversibel und reproduzierbar. Hinsichtlich des Einflusses von Kalium auf das Material konnte keine Reaktion identifiziert werden, stattdessen reagiert dieses Material, wie auch in der freien Quellung, sehr stark auf Barium.

#### **5.4.2.2 Quelldruckmessung mit a15CE-Hydrogelen**

Nachdem der Hydrogeltestplatz neu konfiguriert wurde, erfolgte eine Messung mit geprägtem Hydrogelmateriale der Zusammensetzung M10DC05CE10 mit dem Kronenethertyp a15CE. Zur Verfügung standen zu dem Zeitpunkt zwei Sensoren samt Sensorkörpern, welche mit einem PVA von 0,51 bzw. 0,55 befüllt wurden. Zunächst fand das Einfahren der Hydrogelfüllung statt, anschließend wurden einige kalium-sensitive Messungen durchgeführt. Die Daten der über einen Zeitraum von 800 h verlaufenden Messung sind im Anhang in Abbildung 8.5 und Abbildung 8.6 dargestellt. Mittels Abbildung 8.5 ist zu beobachten, dass sich sämtliche Messdaten bei 30°C in einem Quelldruckbereich von 2 bis 3,5 bar befinden, wobei der Quelldruck hier durchweg vom PVA abhängig ist. Dabei wird basierend auf den bisherigen Messdaten erwartungsgemäß mit einem höheren PVA ein höheres Quelldruckniveau eingenommen. Ein direkter quantitativer Vergleich mit den bisherigen Messungen ist aufgrund der veränderten Konfiguration des Testplatzes nicht möglich. Bei Temperaturen von 20°C werden in Abhängigkeit des PVA Quelldrücke von bis zu ca. 11,6 bar erreicht, wobei es sich nahezu um den für diese Sensoren empfohlenen Maximaldruck von 12 bar handelt. Während der Messung wurde sichergestellt, dass dieser Maximaldruck nicht überschritten wird. Es ist ebenfalls zu beobachten, dass die bei 20°C erreichten Quelldrücke auch nach Variation der Temperatur reproduzierbar sind. Eine genauere Betrachtung der kalium-sensitiven Effekte ermöglicht ein entsprechender Ausschnitt dieser Quelldruckmessung in Abbildung 8.6. Beim Vergrößern dieses Ausschnitts ist nochmals deutlich die starke Temperaturabhängigkeit zu erkennen, wobei die Temperaturschwankungen von etwa 0,1 bis 0,2 K signifikante Änderungen des Quelldrucks zeigen, wobei sich Quelldruckschwankungen bis zu etwa 0,1 bar ergeben können. Dieser Temperatureinfluss ist bei der Festlegung und der Diskussion des Gleichgewichtsquelldrucks zu berücksichtigen. Zur besseren

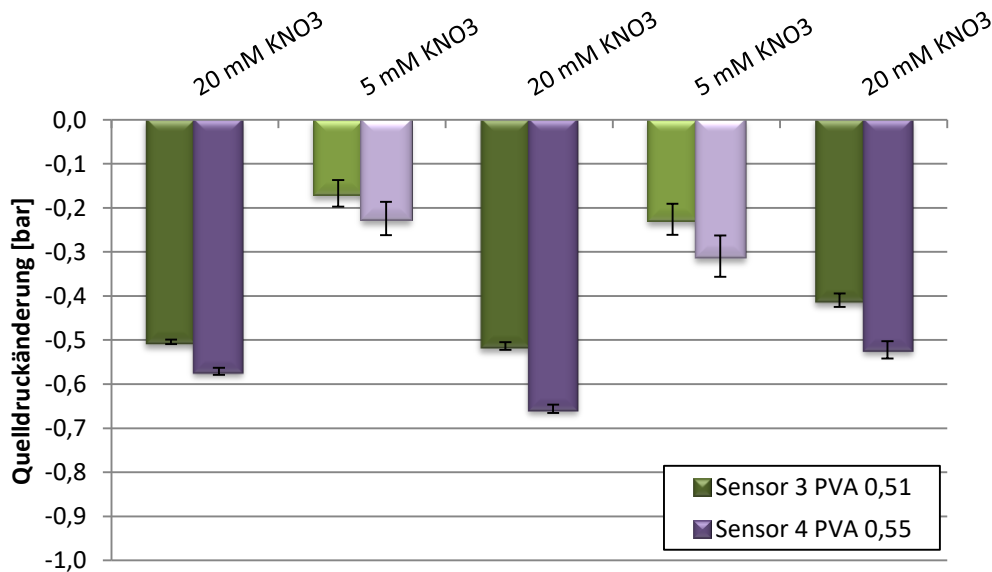
Betrachtung der kalium-sensitiven Quelldrücke sind diese für 30°C in entsprechender Messreihenfolge in nachfolgender Abbildung 5.89 aufgetragen.



**Abbildung 5.89: Quelldruck in Abhängigkeit des Mediums bei 30°C**

In Abhängigkeit der verwendeten Salzkonzentration bewegen sich die gemessenen Quelldrücke bei beiden Sensoren in reproduzierbaren Quelldruckbereichen, was durch wiederholte Messungen einer Konzentration bewiesen wird. Dies trifft sowohl für die 5 mM als auch für die 20 mM Kaliumkonzentration zu, wobei bei einer höheren Salzkonzentration geringere Quelldrücke erzielt werden. Generell sind diese kalium-sensitiven Effekte zudem reversibel, was ebenfalls wiederholt durch Wasserwerte im Anschluss an vorangegangene Kaliumlösungen bestätigt wird. Teilweise sind bei den Wasserwerten und kalium-sensitiven Messungen relative Abweichungen um ca. 0,1 bar festzustellen. Diese lassen sich teilweise durch die bereits angesprochenen Temperaturschwankungen begründen, allerdings werden diese größtenteils durch Mittelwertkalkulationen eliminiert. Es ist zu vermuten, dass es sich dabei eher um Effekte durch Auftreten von Hysterese handelt, wobei es durch eine veränderte Polymerschüttung nach jedem Intervall zu entsprechenden Abweichungen kommt. In der späteren Anwendung wäre dies im humanen Metabolismus nicht in diesem Ausmaß zu erwarten, da dort ein relativ schmaler Konzentrationsbereich vorliegt, sodass der Einfluss von möglicher Hysterese eher unbedeutend ist. Bedeutender sind zudem nicht die absoluten Quelldrücke, sondern

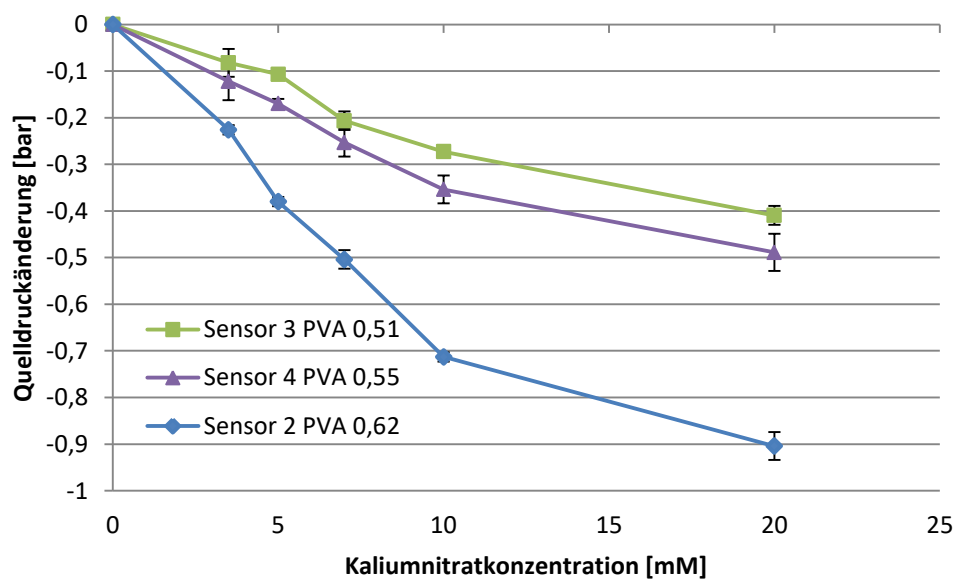
die Quelldruckänderungen. Die wasserbezogenen Quelldruckänderungen sind in nachfolgender Abbildung 5.90 aufgetragen.



**Abbildung 5.90: Quelldruckänderung in Abhängigkeit des Mediums bei 30°C**

Diese wasserbezogenen Quelldruckänderungen liegen bei einer 20 mM Kaliumkonzentration in einem Größenbereich von etwa -0,4 bis -0,5 bar für einen PVA von 0,51 und -0,5 bis -0,65 für einen PVA von 0,55. Somit ist neben dem Quelldruckniveau auch das Ausmaß der Quelldruckänderung ebenfalls vom PVA abhängig. Dies ist auch bei einer Konzentration von 5 mM Kaliumnitrat zu beobachten wobei Quelldruckänderungen im Bereich von -0,17 bis -0,23 bar (PVA 0,51) bzw. -0,22 bis -0,31 bar (PVA 0,55) detektiert werden. Diese Abweichungen untereinander deuten wiederum auf einen Beitrag durch Hysterese hin, welche im humanen Metabolismus eher nicht aufgrund wechselnder Salzkonzentrationen zu erwarten ist. Hysterese könnte dort wahrscheinlicher aufgrund möglicher Temperaturschwankungen auftreten. Der direkte Einfluss der Temperaturschwankungen auf die kalium-sensitive Messung kann bei paralleler Detektion der Temperatur mathematisch eliminiert werden. Hinsichtlich der hier dargestellten Messdaten ist des Weiteren zu berücksichtigen, dass es sich um wasserbezogene Quelldruckänderungen handelt. Im humanen Metabolismus sind die Änderungen der Kaliumkonzentration wesentlich geringer als 5 mM, sodass geringere Quelldruckänderungen als -0,2 bar zu erwarten sind.

Da es keine technisch bedingten Störungen oder Ausfälle gab, kam es im direkten Anschluss an diese Messung zum Start einer weiteren Messung, wobei ein zusätzlicher mittlerweile reparierter Sensor bzw. Sensorkörper mit einem PVA von 0,62 zusätzlich eingesetzt wurde. Die beiden Sensorkörper der vorangegangenen Messung wurden unverändert weiterverwendet. Der gesamte Messverlauf ist der Vollständigkeit halber im Anhang in Abbildung 8.7 aufgeführt, wobei die einzelnen Messdaten anhand der folgenden Abbildungen näher diskutiert werden. Weitere Beobachtungen werden ergänzend im Anhang (vgl. 8.1.3) beschrieben. Um eine Beeinflussung der Diskussion der einzelnen Messdaten aufgrund von Hystereseeffekten zu vermeiden, werden im Folgenden nicht die absoluten Quelldrücke, sondern die wasserbezogenen Quelldruckänderungen und relativen Quelldruckänderungen dargestellt. Mittels nachfolgender Abbildung 5.91 wird die Quelldruckänderung in Abhängigkeit der Kaliumnitratkonzentration diskutiert.

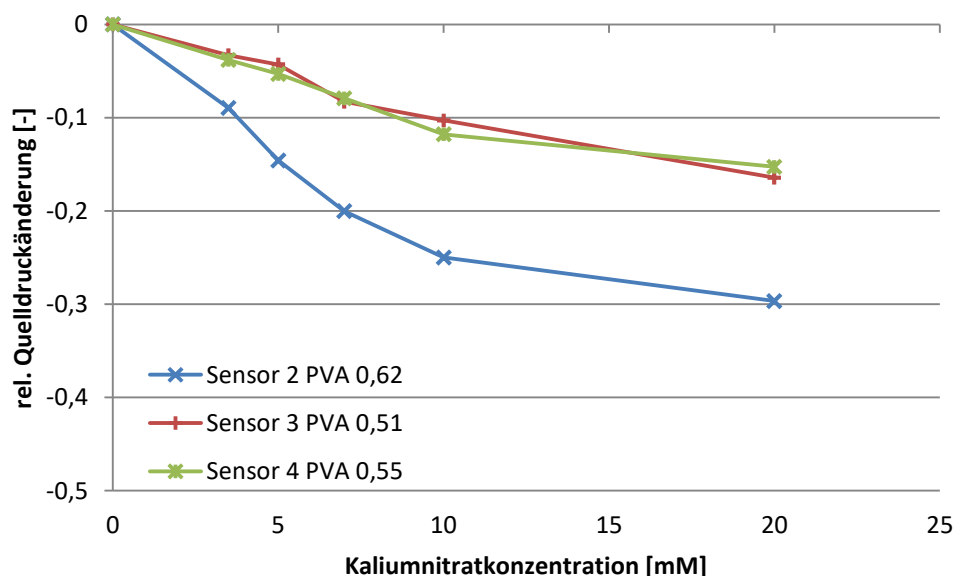


**Abbildung 5.91: Quelldruckänderung in Abhängigkeit der Kaliumnitratkonzentration bei 30°C**

Dabei wurden die zuvor durchgeführten Messungen mit 5 mM bzw. 20 mM Kaliumnitrat zwecks Prüfung der Reproduzierbarkeit wiederholt und um weitere Kaliumnitratkonzentrationen erweitert. Anhand der Grafik ist eindeutig zu erkennen, dass die Quelldruckänderung von der Kaliumnitratkonzentration und dem PVA abhängig ist, wobei mit steigender Salzkonzentration und steigendem PVA größere negative Quelldruckänderungen erzielt werden. Während mit einem PVA von 0,51 bzw. 0,55 wiederum Quelldruckänderungen bis zu -0,5 bar erreicht werden, welche zudem jenen abschließenden Ergebnissen der vorangegangenen Messung gleichen,



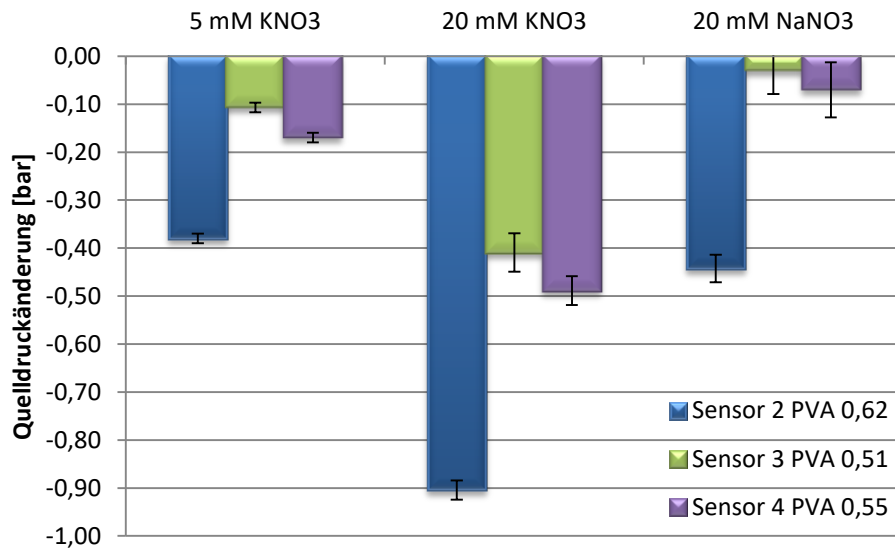
ist die entsprechende maximale Quelldruckänderung bei einem PVA von 0,62 mit bis zu -0,9 bar weitaus größer. Bereits in vorangegangenen Messungen (Abbildung 5.88) wurde eine exponentielle Abhängigkeit des Quelldrucks vom PVA gezeigt, wodurch wiederum diese großen Differenzen begründet sind. Die Abhängigkeit der Quelldruckänderung von der Kaliumnitratkonzentration ist in allen drei Fällen eher proportional. Mittels Messdaten lässt sich jeweils auch die auf wasserbezogene relative Quelldruckänderung berechnen, dessen Darstellung in Abbildung 5.92 stattfindet.



**Abbildung 5.92: rel. Quelldruckänderung in Abhängigkeit von Kaliumnitrat bei 30°C**

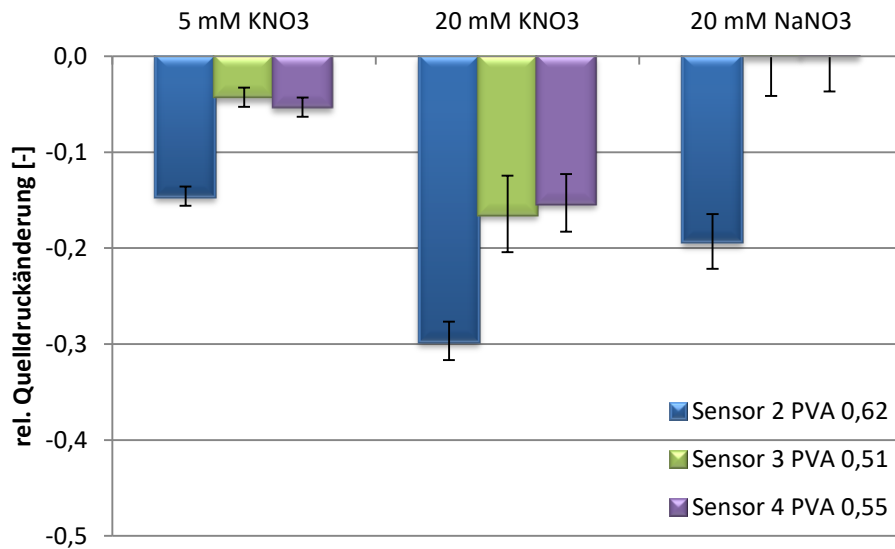
Hier ergibt sich ebenfalls eine proportionale Abhängigkeit der relative Quelldruckänderung von der Salzkonzentration wobei diese bei Sensor 3 und Sensor 4 identisch, also unabhängig vom PVA sind, wobei Werte bis zu -17 % erreicht werden. Im anwendungsrelevanten Messbereich liegt die negative relative Quelldruckänderung bei 5-10 %. Ausgenommen von der Schlussfolgerung, dass die relative Quelldruckänderung unabhängig vom PVA ist, sind die Messdaten für Sensor 2, wobei bis zu -30 % erreicht werden. Dies entspricht einer Abweichung um bis zu -13 %. Auch hier könnte der Einfluss von Hysterese auf die Absolutmessdaten der Grund für diese Resultate sein.

Neben den Kaliumnitratlösungen wurde zwecks Bestimmung des Einflusses von Querempfindlichkeiten auch eine 20 mM Natriumnitratlösung eingesetzt. Zum Vergleich sind die entsprechenden Messdaten in nachfolgender Abbildung 5.93 dargestellt.



**Abbildung 5.93: Quelldruckänderung in Abhängigkeit der Salzkonzentration bei 30°C**

Im direkten Vergleich der Messdaten bei 20 mM Natriumnitrat mit 20 mM Kaliumnitrat wird deutlich, dass eine 20 mM Natriumnitratkonzentration aufgrund der deutlich geringeren Quelldruckänderung keine störende Querempfindlichkeit darstellt. Lediglich bei Sensor 2 ist die natriuminduzierte Quelldruckänderung sehr groß allerdings wurde diese zum Ende der Messung aufgenommen, wo für Sensor 2 fragwürdige Quelldrücke gemessen wurden, sodass dieser Wert mit Vorsicht zu betrachten ist. Dies gilt insbesondere für den Vergleich zwischen 20 mM Natriumnitrat und 5 mM Kaliumnitrat, wo dieser möglicherweise fehlerhafte Wert von Sensor 2 für Natriumnitrat dem Wert bei Kaliumnitrat um etwa -0,05 bar überwiegt. Könnte man einen Fehler ausschließen, würde dies für eine störende Querempfindlichkeit sprechen. Dem gegenüber stehen allerdings die Messdaten der Sensoren 3 und 4 welche für Natriumnitrat deutlich geringer sind als jene bei 5 mM Kaliumnitrat, sodass es sich bei dieser Konzentration an Natriumnitrat vermutlich nicht um eine störende Querempfindlichkeit handelt. Dies ist wahrscheinlich bei einer deutlich höheren Natriumnitratkonzentration von beispielsweise 140 mM eher der Fall. Auch hinsichtlich dieser Messdaten ist es sinnvoll zusätzlich die wasserbezogene relative Quelldruckänderung zu betrachten, was mittels nachfolgender Abbildung 5.94 ermöglicht wird.

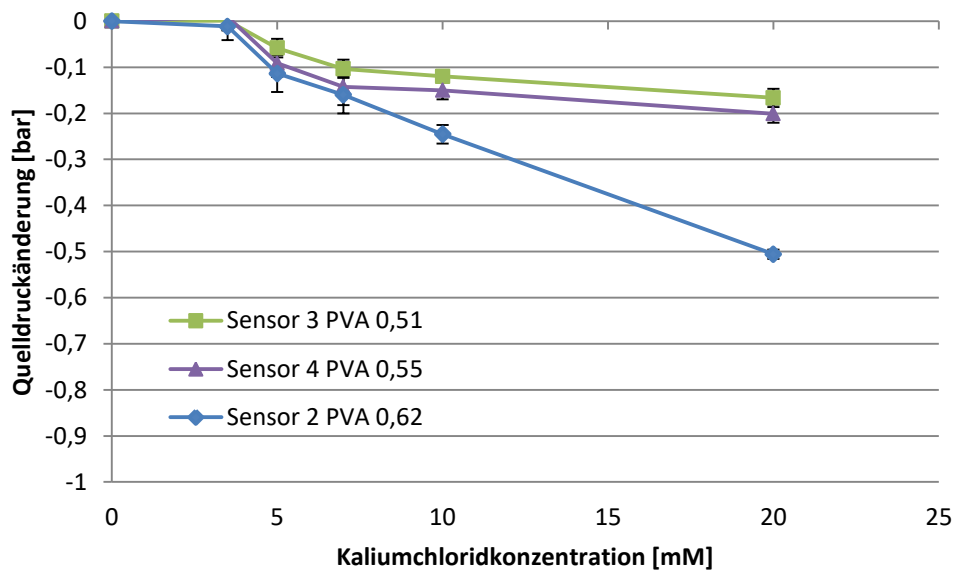


**Abbildung 5.94: rel. Quelldruckänderung in Abhängigkeit von Kaliumnitrat bei 30°C**

Hinsichtlich der Kaliumnitratmessungen ist nochmals die zuvor diskutierten Schlussfolgerungen der Abhängigkeit der relativen Quelldruckänderung vom PVA entsprechend Abbildung 5.92 zu sehen. Sehr interessant ist hier die Tatsache, dass die identifizierte Unabhängigkeit vom PVA bezüglich Sensor 3 und 4 auch hinsichtlich der Natriumnitratmessung zu beobachten ist. Die relativen Quelldruckänderungen liegen hier lediglich bei -1 bzw. -2 %, sodass Natriumnitrat in dieser Konzentration keine Querempfindlichkeit darstellt, wobei auch hier gilt, dass als nächstes eine Messung mit der medizinisch relevanten Natriumkonzentration durchgeführt werden muss. Auch bei dieser Betrachtung der relativen Quelldruckänderungen weichen weiterhin die Messdaten von Sensor 2 möglicherweise aufgrund von Hysterese ab.

Neben den Nitratsalzen wurden auch entsprechende Chloridsalze bei der diskutierten Quelldruckmessung verwendet, da es sich bei Chlorid um das medizinisch relevante Anion handelt und bereits bei der freien Quellung gezeigt werden konnte, dass die negative Quellung bei Chloridsalzen deutlich geringer ausfällt, als es bei Nitratsalzen der Fall ist. Zunächst wird in Abbildung 5.95 die wasserbezogene Quelldruckänderung in Abhängigkeit der Kaliumchloridkonzentration bei 30°C dargestellt. Wie bereits erwartet, liegen die Messwerte verglichen mit jenen bei Kaliumnitrat in einem niedrigeren Druckbereich, wobei insbesondere bei 3,5 mM Kaliumchlorid eine sehr geringe Quelldruckänderung von lediglich -0,01 bar gemessen wird. Mit steigender Konzentration vergrößert sich dann die negative Quelldruckänderung bis 7 mM deutlich, wobei die Steigung daraufhin ab

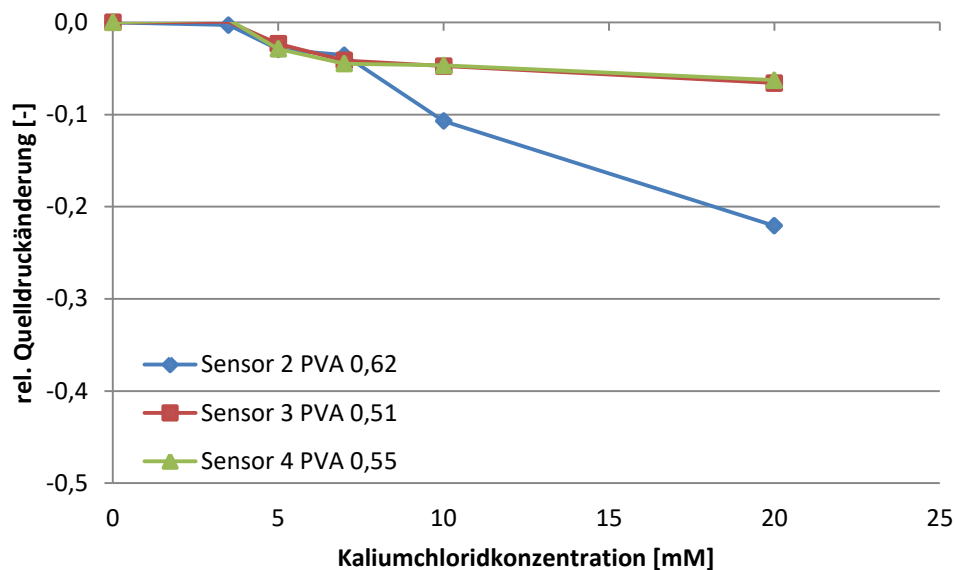
7 mM deutlich flacher wird. Dies bedeutet, dass im medizinisch relevanten Bereich eindeutige Quelldruckänderungen zu identifizieren und zu differenzieren sind.



**Abbildung 5.95: Quelldruckänderung in Abhängigkeit der Kaliumchloridkonzentration bei 30°C**

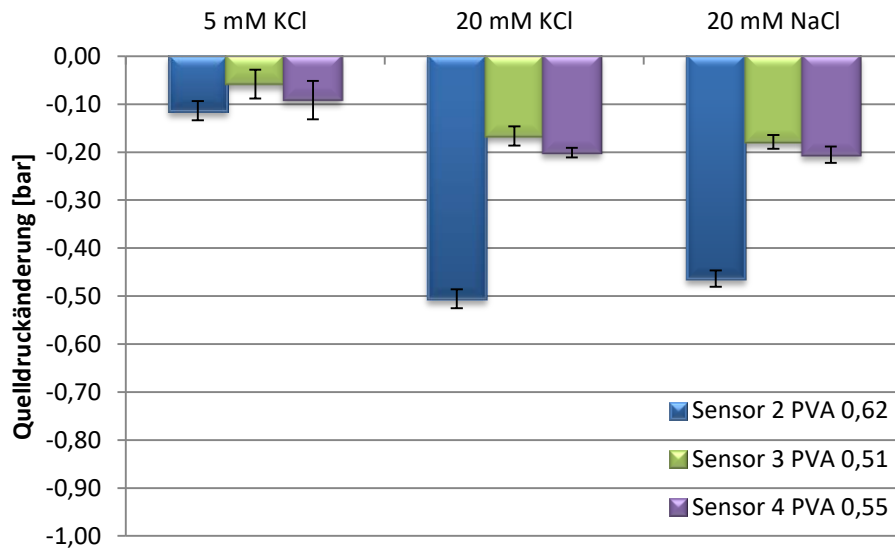
Eine weitere sehr interessante Beobachtung ist bezüglich der Abhängigkeit vom PVA zu machen. Bei Sensor 3 und 4 ist wie auch zuvor die Abhängigkeit vom PVA entsprechend der Erwartungen zu sehen, wobei etwas größerer PVA eine etwas größere negative Quelldruckänderung hervorruft. Die Differenz liegt dabei im Bereich von etwa 0,04 bar. Die Messdaten zu Sensor 2 mit dem höchsten PVA liegen diesmal bis zu einer Salzkonzentration von 7 mM ebenfalls in einem Bereich den man erwarten würde, nämlich bei etwas höheren negativen Quelldruckänderungen. Oberhalb von 7 mM werden dann wieder viel zu hohen Quellgradänderungen nachgewiesen, welche wiederum analog zu den vorherigen Messdaten bezüglich Kaliumnitrats nicht den Erwartungen entsprechen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Messungen von 3,5 mM – 7 mM während einer Messdauer von 1000-2000 h aufgenommen wurden, wo Sensor 2 den Einfluss der vermutlich vorausgegangenen Hysterese überwunden hatte. Die Daten für 10 und 20 mM Kaliumchlorid wurden oberhalb einer Messdauer von 2000 h aufgenommen, wo ein Einfluss von Hysterese-Effekten vermutet wird. Somit sind diese beiden Messpunkte möglicherweise nicht repräsentativ. Wenn man sich im Vergleich nun die relativen Quelldruckänderungen mittels Abbildung 5.96 anschaut, werden diese Vermutung hinsichtlich möglicher Hysterese-Effekten nochmals bekräftigt. Denn sämtliche relativen Quelldruckänderungen bis 7 mM sind hier identisch und somit unabhängig vom PVA.

Für die Sensoren 3 und 4 gilt dies erwartungsgemäß auch über diese Konzentration hinaus. Hinsichtlich des Sensors 2 trifft dies aufgrund von Hysterese oberhalb von 7 mM Kaliumchlorid dann nicht mehr zu. An dieser Stelle ist nochmal zu erwähnen, dass mit Hysterese in diesem Ausmaß in der geplanten Anwendung im humanen Metabolismus nicht zu rechnen ist. Gegebenenfalls kann aber auch auf einen niedrigeren PVA ausgewichen werden.



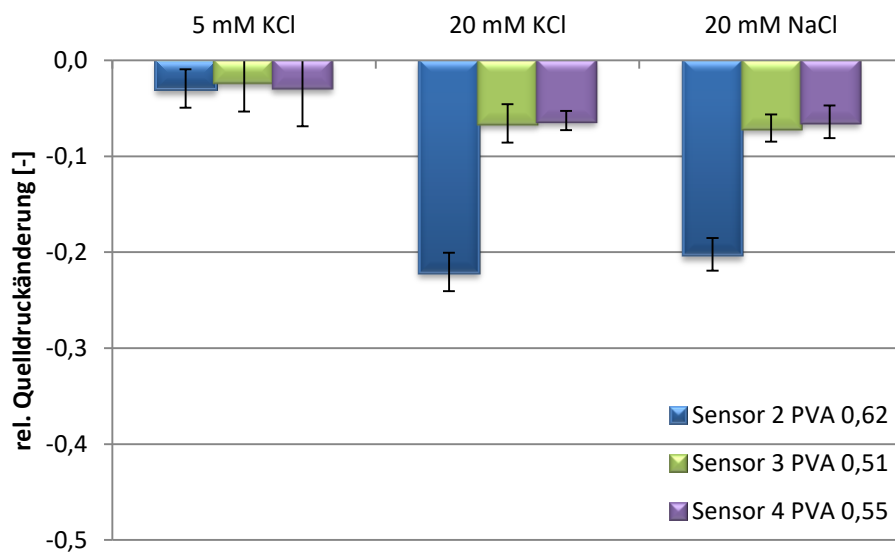
**Abbildung 5.96: rel. Quelldruckänderung in Abhängigkeit von Kaliumchlorid bei 30°C**

Auch für Chlorid wurde zum Vergleich der Einfluss einer 20 mM Natriumkonzentration gemessen. Eine Gegenüberstellung erfolgt in nachfolgender Abbildung 5.97. Bei 5 mM Kaliumchlorid ist nochmals die Abhängigkeit der Quelldruckänderung vom PVA zu erkennen, wobei eine negative Quelldruckänderung von bis 0,11 bar erreicht wird. Hinsichtlich der höheren Konzentration von 20 mM sind wieder die Hysterese-Effekte bei Sensor 2 zu berücksichtigen, sodass für diesen kein Vergleich mit 5 mM möglich ist. Dies gilt aufgrund des Messzeitpunkts auch für die Natriumchloridmessung. Bezüglich der Sensoren 3 und 4 sind Vergleiche möglich, wobei festzustellen ist, dass sich die Messwerte bei 20 mM kaum unterscheiden. Die natriuminduzierte Quelldruckänderung ist zudem weitaus größer als bei 5 mM. Somit liegt hier eine eindeutige Querempfindlichkeit vor, welche einen Störfaktor bei der kaliumsensitiven Messung darstellen wird. Bei der medizinisch relevanten Natriumchloridkonzentration werden vermutlich noch größere Quelldruckänderungen erreicht.



**Abbildung 5.97: Quelldruckänderung in Abhängigkeit der Salzkonzentration bei 30°C**

Auch die Darstellung der wasserbezogenen relativen Quelldruckänderung (Abbildung 5.98) spiegelt diese Beobachtungen und Schlussfolgerungen wieder.



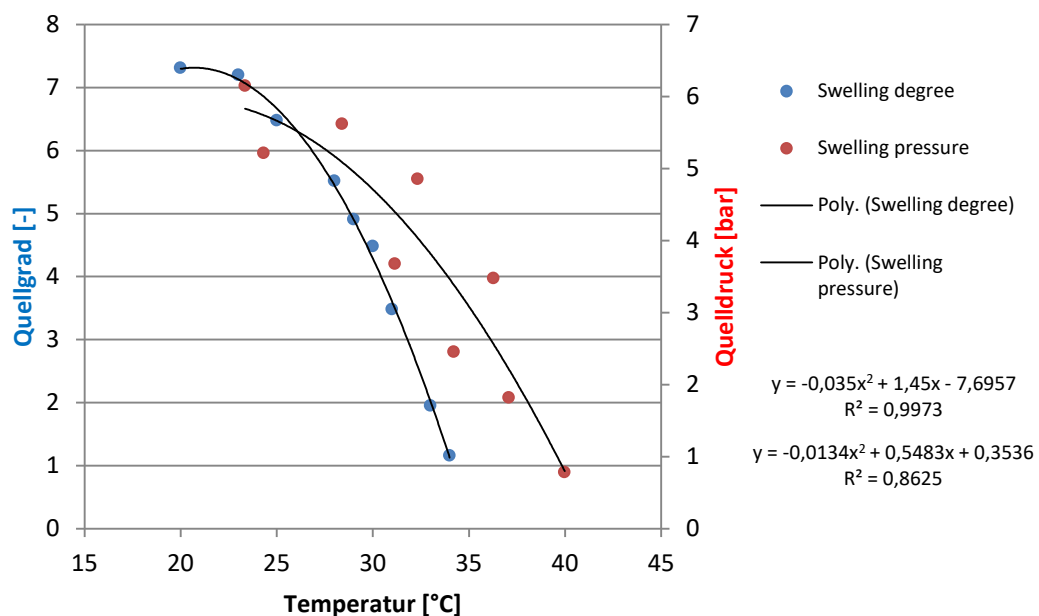
**Abbildung 5.98: rel. Quelldruckänderung in Abhängigkeit der Salzkonzentration bei 30°C**

Eine mögliche Lösung dieses Problems bietet der Einsatz von zwitterionischen Comonomeren, wobei bereits optimale Resultate hinsichtlich der freien Quellung diskutiert wurden. Quelldruckmessungen mit den entsprechenden Materialien sind als nächstes durchzuführen, was im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich war, da die entsprechende Entwicklung dieser Materialien erst zum Ende dieser Arbeit abgeschlossen war, wobei parallel die Quelldruckmessungen zu den geprägten Hydrogelen im nun funktionierenden Hydrogeltestplatz stattfand.

Hinsichtlich des Quelldruckverhaltens vom geprägten Hydrogel M10DC05CE10 mit dem Kronenether a15CE lassen sich die Resultate am Hydrogeltestplatz nochmal kurz zusammenfassen. Es konnten mit dem optimierten Testplatz zwei Quelldruckmessungen über einen längeren Zeitraum von mehreren tausend Stunden durchgeführt werden, ohne dass es zu einem technischen Ausfall kam. Dabei konnte die Kaliumsensitivität im niedrigen Konzentrationsbereich bis 20 mM gemessen werden. Dabei besteht eine proportionale Abhängigkeit des Quelldrucks von der Temperatur sowie von der Salzkonzentration. Zudem liegt eine Abhängigkeit vom Anion vor, wobei mit Kaliumnitrat größere Quelldruckänderungen um bis zu -0,5 bar erreicht wurden als bei Kaliumchlorid mit bis zu -0,2 bar. Des Weiteren besteht bezüglich des Quelldrucks und der wasserbezogenen Quelldruckänderung eine signifikante Abhängigkeit vom Polymervolumenanteil. Mit höherem PVA werden höhere Quelldrücke und größere Quelldruckänderungen erreicht. Die wasserbezogene relative Quelldruckänderung liegt mit 20 mM Kaliumnitrat bei -17 % bzw. mit Kaliumchlorid bei -9 %. Im humanen Metabolismus sind mit geringeren Änderungen zu rechnen, allerdings sollten sich diese dennoch identifizieren lassen. Hinsichtlich des PVA ist noch zu berücksichtigen, dass mit Hydrogelfüllungen von 0,51 bzw. 0,55 durchweg gute Messwerte erzielt wurde, mit weiter steigendem PVA wie 0,62 werden zwar höhere Quelldrücke und Quelldruckänderungen erzielt, jedoch treten stärker Gelblocking und Hysterese-Effekte auf. Da es im humanen Metabolismus zu weniger starken Temperaturänderungen kommt, sollte Hysterese dort eher nicht auftreten. Bereits geringe Temperaturschwankungen um 0,1 K überlagern die Messung im niedrigen Konzentrationsbereich, daher ist es notwendig parallel zum Quelldruck auch die Temperatur zu detektieren und mögliche Bestimmungsfehler mathematisch zu eliminieren. Im Falle einer Kaliumnitratmessung stellt Natriumnitrat mit einer Konzentration von 20 mM keine Querempfindlichkeit dar, dies ist jedoch bei Natriumchlorid der Fall. Die medizinisch relevante Konzentration von 140 mM wird die kaliumsensitive Messung deutlich überlagern, daher ist auf modifizierte Hydrogelmateriale mit zwitterionischen Comonomeren zurückzugreifen, welche die Querempfindlichkeiten deutlich eindämmen.

### 5.4.2.3 Quellgrad-Quelldruck-Korrelation

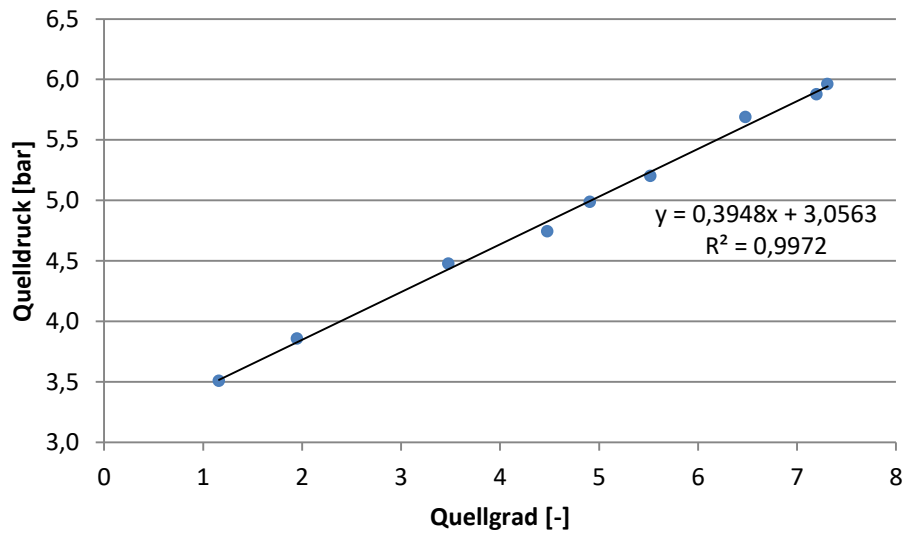
Um alle Ressourcen möglichst effizient zu nutzen, wurden an einem weiteren Hydrogeltestplatz mit ähnlichem Aufbau eines Projektpartners Quelldrücke in Abhängigkeit der Temperatur über einen größeren Temperaturbereich aufgenommen um daraus eine Korrelation zwischen Quelldruck und Quellgrad aufzustellen. Hier wurde ebenfalls das geprägte M10DC05CE10 mit dem Kronenether a15CE verwendet, wobei die Temperaturabhängigkeit des Quelldrucks in nachfolgender Abbildung 5.99 in rot aufgetragen ist. Des Weiteren sind parallel gemessene Quellungsdaten aus der freien Quellung in blau mit aufgetragen.



**Abbildung 5.99: Temperaturabhängigkeit von Quelldruck (60 % PVA) und Quellgrad**

In beiden Fällen gleicht die Temperaturabhängigkeit dem Phasenübergang infolge der LCST, wobei hinsichtlich der Quellungsdaten aus der freien Quellung kaum Abweichungen vorliegen. Bezüglich der Quelldruckdaten ist dies nicht der Fall, so sind hier sehr starke Abweichungen der einzelnen Messpunkte zu erkennen. Da die Temperatur nicht in aufsteigender oder absteigender Reihenfolge variiert wurde, kann als Grund für dieses Verhalten Hysterese vermutet werden. Anhand der Regressionsgleichungen lässt sich für jede durch die Gleichung abgedeckte Temperatur der entsprechende Quellgrad bzw. Quelldruck berechnen und die entsprechenden Resultate gegeneinander in Abbildung 5.100 auftragen.





**Abbildung 5.100: Quelldruck- Quellgrad-Korrelation**

Es wird für den verwendeten Temperaturbereich eine proportionale Abhängigkeit des Quelldrucks vom Quellgrad erhalten, wobei diese Abhängigkeit eine recht hohe Genauigkeit aufweist. Mittels dieser Korrelation kann mit gegebenen Quellgrad der entsprechende Quelldruck vorhergesagt werden. Bei der Anwendung in der weiteren Entwicklung der Hydrogele kann dies sehr nützlich sein. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass je nach Polymervolumenanteil ggf. eine weitere Korrelation aufgestellt werden muss.

## 6 Schlussfolgerung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit beinhaltete die Aufgabenstellung die Entwicklung eines stimuli-responsiven Hydrogels mit einer möglichst hohen Kaliumselektivität sowie -sensitivität, um später in einem neuartigen diagnostischen *in vivo* Implantat zur Erfassung der Blutkaliumkonzentration Anwendung zu finden. Dem dazu entwickelten Konzept liegt ein PNIPAAm-Hydrogel als Basismaterial zugrunde, welches mittels Kombination mit Kronenetherhaltigen Monomeren um die gewünschten kaliumselektiven Eigenschaften erweitert werden soll.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit erfolgte die Entwicklung und Optimierung der Synthese entsprechender Materialien. Aufgrund der vorangegangenen Erfahrung mit PNIPAAm-Hydrogelen konnte sehr zügig ein optimaler Syntheseaufbau konzipiert werden, wobei zunächst ein Basishydrogel mit der Zusammensetzung M10DC05 sowohl mittels redox- als auch mittels photo-initiierter Synthese entwickelt wurde, welches eine hohe mechanische Stabilität aufweist. Als kaliumselektive Monomerkomponente standen mit v18CE, a18CE und a15CE drei Kronenethertypen mit unterschiedlichen kaliumbindenden Mechanismen zur Auswahl, wobei mit a18CE und a15CE das etablierte Syntheseverfahren verwendet und ein Umsatz von >95 % erzielt werden konnte. Für v18CE hingegen musste wegen seiner geringen Löslichkeit in Wasser zunächst ein geeignetes Lösungsmittel gefunden werden. Eine optimale Löslichkeit wird durch die Zugabe von THF erreicht, wobei dieses Lösungsmittel Einfluss auf die Synthese hat und neben der heterogenen Erscheinungsform des Produkts auch zu einem geringeren Umsatz von 80 % und einer geringeren mechanischen Stabilität führt. Aufgrund der Homogenität und des hohen Umsatzes eignen sich insbesondere a18CE und a15CE für die weitere Hydrogelentwicklung. Hinsichtlich der Initiation der Synthese eignen sich beide Varianten, wobei aufgrund des etwas höheren Umsatzes im Weiteren die redox-initiierte Synthese Anwendung fand.

Im Anschluss an die Entwicklung und Optimierung der Synthesebedingungen folgte die Untersuchung und Optimierung des Hydrogelmaterials hinsichtlich dessen Quellungsverhaltens, insbesondere der kaliumselektiven Eigenschaften. Als Referenz wurden zunächst klassische Hydrogele untersucht, wobei M10DC05 neben der hohen Stabilität auch einen hohen Quellgrad aufwies. Beim klassischen Hydrogel liegt keine Ionenabhängigkeit vor, allerdings konnte der erwartete Aussalzeffekt infolge einer hohen Salzkonzentration beobachtet werden.

Die Kombination mit einer makrocyclischen Komponente hat bereits einen Einfluss auf den Phasenübergang des Materials, wobei dieser Einfluss vom Kronenethertyp und dessen Beitrag zu Hydrophilie des Systems abhängt. Hinsichtlich der Ionenabhängigkeit konnte mittels v18CE keine sinnvolle Optimierung erreicht werden, was jedoch nicht generell auf die Komponente selbst zurückzuführen, sondern durch die notwendigen Synthesebedingungen bedingt ist. Im Gegensatz dazu wurden mit a18CE vielversprechendere Ergebnisse erreicht. Mit dieser Komponente konnte eine erhöhte Quellung bei einer Kaliumkonzentration von 20 mM erzielt werden. Diese überwog eine entsprechende Quellung bei 20 mM Natrium sodass die gewünschte Funktion prinzipiell gegeben ist. Jedoch ist die Quellung im medizinisch relevanten Bereich sehr gering und wird durch die hohe Natriumkonzentration überlagert. Zudem ist das Kollabieren folglich des Aussalzeffekts weiterhin präsent, obgleich dieser Effekt geringer ist, als beim klassischen Hydrogel. Des Weiteren wurde gezeigt, dass mit einer Erhöhung des derzeitigen Kronenetheranteils von 10 % die Optimierung der Kaliumsensitivität möglich ist. Zudem wurde gezeigt, dass sich das Material bereits zur Detektion der Bariumkonzentration eignet, wobei der Quellgrad etwa 6-fach größer ist als bei Kalium.

Im Gegensatz zum v18CE und a18CE, welche einem 1:1 Komplexbildungsprinzip unterliegen, was zu einer positiven Quellgradänderung infolge von Kalium führt, kommt es beim a15CE aufgrund der Bildung von 2:1 Komplexen zu negativen Quellgradänderungen. Mit dieser Komponente konnten in Abhängigkeit der Ionenkonzentration deutlich größere rel. Quellgradänderungen erzielt werden, wobei parallel der Aussalzeffekt vergleichsweise etwas verringert wurde. Auch bei diesem Material lässt sich die Optimierung der Quellgradänderung mittels Erhöhung des Kronenetheranteils möglich. Eine weitere Optimierung stellt die Prägung des Materials mit 20 mM  $\text{KNO}_3$  dar. Dabei wird unabhängig von Anion und Konzentration des Templats die rel. Quellgradänderung bei Kalium deutlich vergrößert und jene bei Natrium verringert. Die Kaliumkonzentrationsabhängigkeit konnte auch in einer blutserumähnlichen RPMI-Lösung gezeigt werden, wobei eine rel. Quellgradänderung um bis zu 70 % erreicht wurde. Zudem fand eine intensive Untersuchung möglicher medizinisch relevanter Querempfindlichkeiten statt, wobei insbesondere die hohe Natriumchlorid- und Natriumhydrogencarbonatkonzentration des humanen Metabolismus als mögliche Querempfindlichkeiten identifiziert wurden.

Aufgrund dieser Resultate ist das geprägte Material mit a15CE für die geplante Anwendung am vielversprechendsten. Dieses Material ist zudem stabil gegenüber der Sterilisation mit Dampf, Formaldehyd sowie Ethylenoxid, wobei letzteres schonender für die weiteren Komponenten des Implantats wie der Membran ist.

Im nächsten Teil der vorliegenden Arbeit galt es die LCST des a15CE-Hydrogels für die Anwendung im humanen Metabolismus auf 37°C bzw. für die Durchführung von Tierversuchen in Schweinen auf 39°C zu verschieben. Zu diesem Zweck wurden mit AAm, SPP und SPE Comonomere ausgewählt, welche die Hydrophilie des Hydrogelsystems erhöhen und somit die LCST verschieben. Hinsichtlich AAm ist dies durch die Substitution von 8 w% bzw. 11 w% erfolgreich geschehen, wobei die Verwendung höherer Anteile aufgrund des einhergehenden Verlusts der LCST bei zu hoher Gesamthydrophilie nicht zu empfehlen ist. In beiden Fällen konnte so der Einfluss der physiologisch relevanten Querempfindlichkeiten im Vergleich zu Hydrogelen ohne Comonomer stark reduziert werden, sodass kalium-sensitive Messungen unter den gegebenen Bedingungen und unabhängig vom Anion auch im physiologisch relevanten Konzentrationsbereich durchführbar sind. Eine Optimierung der Signalstärke und Kaliumselektivität sowie eine weitere Reduzierung der Effekte von Querempfindlichkeiten wurden durch die Prägung des Hydrogels erreicht.

Mit SPE und SPP wurden zwei zwitterionische Komponenten gewählt, welche neben der LCST-Verschiebung auch das Ausmaß des Aussalzeffekts mittels ihres anti-Polyelektrolyt-Effekts reduzieren sollen. Hinsichtlich der gewünschten LCST-Verschiebung zeigen die Resultate, dass SPE an dieser Stelle ungeeignet ist, da ein so hoher Anteil an Comonomer nötig wäre, welcher die Gesamthydrophilie des Hydrogelsystems zu stark erhöht, dass keine Phasenübergangstemperatur mehr vorliegt. Dies ist bei SPP nicht der Fall, wobei die entsprechenden LCST-Verschiebungen mit der Substitution von 9 w% bzw. 12 w% erreicht werden. Auch mit SPP lässt sich der Einfluss der physiologisch relevanten Querempfindlichkeiten stark reduzieren. Insbesondere der Aussalzeffekt in Folge hoher Salzkonzentration wurde aufgrund des anti-Polyelektrolyt-Effekts deutlich verringert. Auch bei diesem Material werden eine weitere Optimierung der Kaliumselektivität und Reduzierung der Querempfindlichkeiten durch eine Prägung erzielt.

Im letzten Teil dieser Arbeit erfolgte mittels des im Konsortium konzeptionierten Hydrogeltestplatzes die Übertragung der Quellungseigenschaften in ein Quelldrucksignal. Die Quantität und Qualität der Quelldruckmessungen waren stark

durch den Hydrogeltestplatz limitiert, da dieser aufgrund von zahlreichen Störungen stetig weiter optimiert werden musste. Dennoch ließen sich einige wichtige Resultate erzielen. So konnte gezeigt werden, dass das Hydrogel auch in granulierter Form und in einem limitierten Volumen sehr schnell auf gegebene Temperaturänderungen reagiert, wobei der Quelldruck einer dem freien Quellen sehr ähnlichen Temperaturabhängigkeit unterliegt. Dabei wird innerhalb weniger Stunden ein Gleichgewichtsquelldruck erreicht, wobei diese schnelle Ansprechzeit für die spätere Anwendung von großer Bedeutung ist. Die Ansprechzeit wird insbesondere durch die Geometrie beeinflusst. Für die Anwendung ist eine Änderung der Geometrie hin zu einer dünneren und längeren Quelldruckkammer geplant um Ansprechzeiten von 30 min und einer Genauigkeit von 0,2 mM zu erreichen. Hinsichtlich des Hydrogels M10DC05CE10 mit a18CE wurde bei 25°C und in Abhängigkeit des PVA ein Quelldruck von 5-6 bar erreicht. Während keine Quelldruckänderung dieses Hydrogels auf Kaliumionen beobachtet werden konnte, kam es zu einer sehr starken Reaktion auf eine 20 mM Bariumionenlösung, wobei eine Quelldruckerhöhung um 1 bar erreicht wurde. Für die geplante Anwendung ist dieses Material daher eher ungeeignet. Anders sieht es bei dem geprägten Hydrogel mit a15CE aus, wobei eine reproduzierbare und reversible Konzentrationsabhängigkeit des Quelldrucks in Bezug auf Kaliumionen im medizinisch relevanten Konzentrationsbereich gemessen wurde. Für 5 mM Kaliumnitrat wurde eine negative Quelldruckänderung von 0,2 bar erreicht, bei Kaliumchlorid ist der Messwert mit 0,07 bar etwas geringer. Zu berücksichtigen ist hier die Abhängigkeit vom PVA auf die Absolutwerte, jedoch nicht auf die wasserbezogenen relativen Quelldruckänderungen, welche bei -5% (5 mM  $\text{KNO}_3$ ) bzw. -3% (5 mM  $\text{KCl}$ ) liegen. Deutlich geringer ist die Reaktion auf 20 mM Natriumionen wobei die relativen Quelldruckänderungen bei -2% bzw. -1% liegen. Im Gegensatz zum freien Quellen sind bei den Quelldruckmessungen die Phänomene des Gelblockings und der Hysterese zu berücksichtigen, welche insbesondere bei einem hohen PVA  $>0,55$  auftreten. Das Gelblocking lässt sich durch einen Einfahrprozess mittels Temperaturrampen kompensieren, Hysterese tritt überwiegend nach großen schlagartigen Temperaturänderungen auf, welche im humanen Metabolismus allerdings auszuschließen sind.

Insgesamt wurde ein der geplanten Anwendung entsprechendes kalium-sensitives Hydrogel erfolgreich entwickelt und die Aufgabenstellung dieser Arbeit somit erfüllt. Zwar stehen noch Quelldruckmessungen aus, um den Einfluss weiterer

---

Querempfindlichkeiten insbesondere der hohen medizinisch relevanten Natriumkonzentration zu prüfen aus, allerdings kann basierend auf den erhobenen Quellungsdaten davon ausgegangen werden, dass dieser Einfluss ausreichend kompensiert wurde. Insbesondere die ebenfalls ausstehenden Quelldruckmessungen mit den copolymerisierten Hydrogelen sollten dies zweifelsohne bestätigen.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] J. E. Macdonald, A. D. Struthers, *Journal of the American College of Cardiology* **2004**, 43, 155-161.
- [2] G. G. Krishna, *Journal of the American Society of Nephrology* **1990**, 1, 43-52.
- [3] C.-C. Shieh, M. Coghlan, J. P. Sullivan, M. Gopalakrishnan, *Pharmacological Reviews* **2000**, 52, 557-594.
- [4] L. Frassetto, J. Morris, RC, D. Sellmeyer, K. Todd, A. Sebastian, *European Journal of Nutrition* **2001**, 40, 200-213.
- [5] T. Neumann, J. Biermann, A. Neumann, J. Wasem, G. Ertl, R. Dietz, R. Erbel, *Deutsches Ärzteblatt* **2009**, 106, 269-275.
- [6] W. Fink, G. Haidinger, *ZFA-Zeitschrift für Allgemeinmedizin* **2007**, 83, 102-108.
- [7] Statistisches Bundesamt, Die 10 häufigsten Todesursachen insgesamt nach ICD-10 im Jahr 2015, <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>, Aufgerufen am **30.05.2017**.
- [8] U. C. Hoppe, M. Böhm, R. Dietz, P. Hanrath, H. K. Kroemer, A. Osterspey, A. A. Schmaltz, E. Erdmann, *Zeitschrift für Kardiologie* **2005**, 94, 488-509.
- [9] M. Rammer, C. Heibl, B. Eber, *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology* **2008**, 15, 353-356.
- [10] H. L. Hillege, D. Nitsch, M. A. Pfeffer, K. Swedberg, J. J. McMurray, S. Yusuf, C. B. Granger, E. L. Michelson, J. Östergren, J. H. Cornel, *Circulation* **2006**, 113, 671-678.
- [11] H. Renz-Polster, *Basislehrbuch Innere Medizin*, Urban & Fischer, München, **2006**.
- [12] M. J. Lysaght, *Journal of the American Society of Nephrology* **2002**, 13, S37-S40.
- [13] M. Shibayama, T. Tanaka, *Advanced Polymer Science* **1993**, 109, 1-62.
- [14] N. Adrus, Dissertation, Universität Duisburg-Essen, Essen, **2012**.
- [15] Q. Yang, N. Adrus, F. Tomicki, M. Ulbricht, *Journal of Materials Chemistry* **2011**, 21, 2783-2811.
- [16] T. Hennecke, Masterarbeit, Universität Duisburg-Essen, Essen, **2010**.
- [17] H. W. Foote, B. Saxton, *Journal of the American Chemical Society* **1916**, 38, 588-609.
- [18] G. F. Hüttig, *Kolloid-Zeitschrift* **1932**, 58, 44-61.

- 
- [19] P. C. Hiemenz, T. P. Lodge, *Polymer Chemistry*, 2. Auflage. CRC Press, Boca Raton, **2007**.
- [20] D. Kuckling, K. F. Arndt, S. Richter, *Hydrogel Sensors and Actuators - Engineering and Technology*, 1. Auflage. Springer Verlag, Heidelberg, **2010**.
- [21] L. Y. Chu, *Smart Membrane Materials and Systems - From Flat Membranes to Microcapsule Membranes*, Springer Verlag, Berlin, **2010**.
- [22] N. A. Peppas, J. Z. Hilt, A. Khademhosseini, R. Langer, *Advanced Materials* **2006**, 18, 1345-1360.
- [23] B. Zhao, J. S. Moore, *Langmuir* **2001**, 17, 4758-4763.
- [24] Y. Qiu, K. Park, *Advanced Drug Delivery Reviews* **2001**, 53, 321-339.
- [25] A. Suzuki, T. Tanaka, *Nature* **1990**, 346, 345.
- [26] T. Tanaka, I. Nishio, S.-T. Sun, S. Ueno-Nishio, *Science* **1982**, 218, 467-469.
- [27] X.-J. Ju, L.-Y. Chu, L. Liu, P. Mi, Y. M. Lee, *The Journal of Physical Chemistry B* **2008**, 112, 1112-1118.
- [28] T. Ito, Y. Sato, T. Yamaguchi, S.-i. Nakao, *Macromolecules* **2004**, 37, 3407-3414.
- [29] T. Ito, T. Hioki, T. Yamaguchi, T. Shinbo, S.-i. Nakao, S. Kimura, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, 7840-7846.
- [30] P. Mi, X.-J. Ju, R. Xie, H.-G. Wu, J. Ma, L.-Y. Chu, *Polymer* **2010**, 51, 1648-1653.
- [31] P. Mi, L.-Y. Chu, X.-J. Ju, C. H. Niu, *Macromolecular Rapid Communications* **2008**, 29, 27-32.
- [32] Z.-R. Lu, P. Kopečková, J. Kopeček, *Macromolecular Bioscience* **2003**, 3, 296-300.
- [33] M. Gajda, Masterarbeit, Universität Duisburg-Essen, Essen, **2012**.
- [34] F. Özcan, Bachelorarbeit, Universität Duisburg-Essen, Essen, **2010**.
- [35] N. Adrus, M. Ulbricht, *Reactive and Functional Polymers* **2013**, 73, 141-148.
- [36] C. Fänger, H. Wack, M. Ulbricht, *Macromolecular Bioscience* **2006**, 6, 393-402.
- [37] C. Fänger, Dissertation, Universität Duisburg-Essen, Essen, **2005**.
- [38] H. Feil, Y. H. Bae, J. Feijen, S. W. Kim, *Macromolecules* **1993**, 26, 2496-2500.
- [39] N. Adrus, M. Ulbricht, *J. Mater. Chem.* **2012**, 22, 3088-3098.
- [40] T. Hennecke, Vertiefungsarbeit, Universität Duisburg-Essen, Essen, **2010**.



- 
- [41] D. Büning, Masterarbeit, Universität Duisburg-Essen, Essen, **2014**.
- [42] X.-Z. Zhang, D.-Q. Wu, C.-C. Chu, *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* **2003**, 41, 582-593.
- [43] C. A. Naini, M. Thomas, S. Franzka, S. Frost, M. Ulbricht, N. Hartmann, *Macromolecular Rapid Communications* **2013**, 34, 417-422.
- [44] J. Smid, *Pure and Applied Chemistry* **1976**, 48, 343-353.
- [45] K. Yagi, J. A. Ruiz, M. C. Sanchez, *Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications* **1980**, 1, 263-268.
- [46] C. Yao, Z. Liu, C. Yang, W. Wang, X. J. Ju, R. Xie, L. Y. Chu, *Advanced Functional Materials* **2015**, 25, 2980-2991.
- [47] H.-R. Yu, J.-Q. Hu, X.-H. Lu, X.-J. Ju, Z. Liu, R. Xie, W. Wang, L.-Y. Chu, *The Journal of Physical Chemistry B* **2015**, 119, 1696-1705.
- [48] Y. M. Wang, X. J. Ju, Z. Liu, R. Xie, W. Wang, J. F. Wu, Y. Q. Zhang, L. Y. Chu, *Macromolecular Rapid Communications* **2014**, 35, 1280-1286.
- [49] M.-Y. Jiang, X.-J. Ju, L. Fang, Z. Liu, H.-R. Yu, L. Jiang, W. Wang, R. Xie, Q. Chen, L.-Y. Chu, *ACS Applied Materials & Interfaces* **2014**, 6, 19405-19415.
- [50] X. Ju, S. Pi, R. Xie, X. Guo, J. Liu, Y. Yu, L. Jiang, X. Lu, Q. Chen, L. Chu, *Chinese Journal of Chemical Engineering* **2014**, 22, 1038-1045.
- [51] H.-R. Yu, X.-J. Ju, R. Xie, W. Wang, B. Zhang, L.-Y. Chu, *Analytical Chemistry* **2013**, 85, 6477-6484.
- [52] X.-W. Liu, S. Zhu, S.-R. Wu, P. Wang, G.-Z. Han, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2013**, 417, 140-145.
- [53] R. M. Izatt, J. S. Bradshaw, S. A. Nielsen, J. D. Lamb, J. J. Christensen, D. Sen, *Chemical Reviews* **1985**, 85, 271-339.
- [54] G. W. Gokel, D. M. Goli, C. Minganti, L. Echegoyen, *Journal of the American Chemical Society* **1983**, 105, 6786-6788.
- [55] C. Alexander, H. S. Andersson, L. I. Andersson, R. J. Ansell, N. Kirsch, I. A. Nicholls, J. O'Mahony, M. J. Whitcombe, *Journal of Molecular Recognition* **2006**, 19, 106-180.
- [56] M. Komiyama, *Molecular Imprinting*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [57] N. Adrus, M. Ulbricht, *Polymer* **2012**, 53, 4359-4366.
- [58] H.-G. Wu, X.-J. Ju, R. Xie, Y.-M. Liu, J.-G. Deng, C. H. Niu, L.-Y. Chu, *Polymers for Advanced Technologies* **2011**, 22, 1389-1394.
- [59] A. Dan Longo, D. Kasper, S. Hauser, J. Jameson, J. Loscalzo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw Hill, New York, **2011**.

- 
- [60] E. J. Kim, S. H. Cho, S. H. Yuk, *Biomaterials* **2001**, 22, 2495-2499.
- [61] C. Hofmann, M. Schönhoff, *Colloid and Polymer Science* **2009**, 287, 1369-1376.
- [62] S. H. Cho, M. S. Jhon, S. H. Yuk, *European Polymer Journal* **1999**, 35, 1841-1845.
- [63] X. Xin, Y. Wang, W. Liu, *European Polymer Journal* **2005**, 41, 1539-1545.
- [64] J. Chen, L. Yang, Y. Liu, G. Ding, Y. Pei, J. Li, G. Hua, J. Huang, *Macromolecular Symposia* **2005**, 225, 71-80.
- [65] R. Xie, Y. Li, L.-Y. Chu, *Journal of Membrane Science* **2007**, 289, 76-85.
- [66] Z. Liu, L. Liu, X.-J. Ju, R. Xie, B. Zhang, L.-Y. Chu, *Chemical Communications* **2011**, 47, 12283-12285.
- [67] M. J. Hey, D. P. Jackson, H. Yan, *Polymer* **2005**, 46, 2567-2572.
- [68] T. G. Park, A. S. Hoffman, *Macromolecules* **1993**, 26, 5045-5048.
- [69] R. Sadeghi, F. Jahani, *The Journal of Physical Chemistry B* **2012**, 116, 5234-5241.
- [70] Y. Zhang, S. Furyk, L. B. Sagle, Y. Cho, D. E. Bergbreiter, P. S. Cremer, *The Journal of Physical Chemistry C* **2007**, 111, 8916-8924.
- [71] R. Freitag, F. Garret-Flaudy, *Langmuir* **2002**, 18, 3434-3440.
- [72] F. Hofmeister, *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* **1888**, 25, 1-30.
- [73] W. Kunz, J. Henle, B. W. Ninham, *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **2004**, 9, 19-37.
- [74] Y. Zhang, P. S. Cremer, *Current Opinion in Chemical Biology* **2006**, 10, 658-663.
- [75] Y. Zhang, S. Furyk, D. E. Bergbreiter, P. S. Cremer, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, 14505-14510.
- [76] W. Xue, S. Champ, M. B. Huglin, *European Polymer Journal* **2001**, 37, 869-875.
- [77] W.-F. Lee, P.-L. Yeh, *Journal of Applied Polymer Science* **1999**, 74, 2170-2180.
- [78] Y. Chang, W. Yandi, W.-Y. Chen, Y.-J. Shih, C.-C. Yang, Y. Chang, Q.-D. Ling, A. Higuchi, *Biomacromolecules* **2010**, 11, 1101-1110.
- [79] A. B. Lowe, C. L. McCormick, *Chemical Reviews* **2002**, 102, 4177-4190.

- 
- [80] M. B. Huglin, J. M. Rego, *Macromolecules* **1991**, 24, 2556-2563.
- [81] A. S. Sarac, *Progress in Polymer Science* **1999**, 24, 1149-1204.
- [82] Z. M. O. Rzaev, S. Dinçer, E. Pişkin, *Progress in Polymer Science* **2007**, 32, 534-595.
- [83] Q. Feng, Q. Yan, C. Ge, *Colloid and Polymer Science* **2013**, 291, 1163-1170.
- [84] X. D. Feng, X. Q. Guo, K. Y. Qiu, *Die Makromolekulare Chemie* **1988**, 189, 77-83.
- [85] H. Wack, Dissertation, Universität Duisburg-Essen, Essen, **2006**.
- [86] H. Wack, M. Ulbricht, *Chemie Ingenieur Technik* **2007**, 79, 147-152.
- [87] F. Rosa, J. Bordado, M. Casquilho, *Polymer* **2002**, 43, 63-70.
- [88] A. R. Berens, H. B. Hopfenberg, *Polymer* **1978**, 19, 489-496.
- [89] H. Wack, M. Ulbricht, *Polymer* **2009**, 50, 2075-2080.
- [90] H. Wack, M. Ulbricht, *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2006**, 46, 359-364.
- [91] H. Wack, M. Ulbricht, in *Proc. First International Conference on Self Healing Materials, Nordwijk aan Zee, The Netherlands*. (2007), pp. 1-10.
- [92] Biotronik SE & Co KG, Abschlussbericht, Projekt "Dialmplant", BMBF Fördernr. 16SV5460, Berlin, **2014**.
- [93] A. Kumar, A. Srivastava, I. Y. Galaev, B. Mattiasson, *Progress in Polymer Science* **2007**, 32, 1205-1237.
- [94] M. Irie, Y. Misumi, T. Tanaka, *Polymer* **1993**, 34, 4531-4535.
- [95] X.-Z. Zhang, J.-T. Zhang, R.-X. Zhuo, C.-C. Chu, *Polymer* **2002**, 43, 4823-4827.
- [96] K. Kosik, E. Wilk, E. Geissler, K. Laszlo, *The Journal of Physical Chemistry B* **2008**, 112, 1065-1070.
- [97] X.-J. Ju, L.-Y. Chu, L. Liu, P. Mi, Y. M. Lee, *The Journal of Physical Chemistry B* **2008**, 112, 1112-1118.
- [98] S. A. Asher, J. H. Holtz, Polymerized crystalline colloidal arrays, US Patent 6187599, **2001**.
- [99] User Manual, Total Organic Carbon Analyzer TOC-VCPH, Shimadzu Europa GmbH, **2003**.
- [100] K. Otake, H. Inomata, M. Konno, S. Saito, *Macromolecules* **1990**, 23, 283-289.

- [101] C. Schmidt, M. Rittmeier-Kettner, H. Becker, J. Ellert, R. Krombach, G. Schneider, *Thermochimica acta* **1994**, 238, 321-336.
- [102] S. Masberg, Dissertation, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, **1999**.
- [103] B. Wunderlich, *Thermal analysis of polymeric materials*, Springer Science & Business Media, Berlin, **2005**.
- [104] L. Gehm, *Rheologie: Praxisorientierte Grundlagen und Glossar*, Vincentz, Hannover, **1998**.
- [105] N. Adrus, M. Ulbricht, in *Advanced Materials Research*. (Trans Tech Publ, 2013), vol. 812, pp. 210-215.
- [106] T. G. Mezger, *The Rheology Handbook*, Vincentz, Hannover, **2011**.
- [107] A. Kühne, H. Tinnermann, *Grundlagen und Anwendungen der Rheologie*, Dortmund, **2011**.
- [108] G. Meichsner, T. Mezger, J. Schröder, *Lackeigenschaften messen und steuern*, Vincentz, **2003**.
- [109] W. Walter, W. Francke, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **2004**.
- [110] Fraunhofer-Institut für Mikroelektronische Schaltungen und Systeme IMS, Betriebsanleitung zur Hydrogelversuchsanlage, Duisburg, **2012**.
- [111] Ciba Specialty Chemicals, Ciba Irgacure 2959, <http://www.xtgchem.cn/upload/20110629045632.PDF>, Aufgerufen am **30.05.2017**.
- [112] Ciba Specialty Chemicals, Ciba Irgacure 819, <http://www.xtgchem.cn/upload/20110629045602.PDF>, Aufgerufen am **30.05.2017**.
- [113] Chemical Book, Irgacure 907, [http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_DE\\_CB9411706.htm](http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_DE_CB9411706.htm), Aufgerufen am **30.05.2017**.
- [114] Ciba Specialty Chemicals, Ciba Irgacure 369, <http://www.xtgchem.cn/upload/20110629045432.PDF>, Aufgerufen am **30.05.2017**.
- [115] Ciba Specialty Chemicals, Darocur 1173, [https://people.rit.edu/deeemc/reference\\_13/Imprint/darocur\\_1173-2.pdf](https://people.rit.edu/deeemc/reference_13/Imprint/darocur_1173-2.pdf), Aufgerufen am **30.05.2017**.
- [116] P. Y. Bruice, *Organische Chemie*, Pearson Studium, München, **2007**.
- [117] M. Lechner, K. Gehrke, E. Nordmeier, *Makromolekulare Chemie*, Birkhäuser Verlag, Basel, **2003**.

- 
- [118] J. M. Swann, W. Bras, P. D. Topham, J. R. Howse, A. J. Ryan, *Langmuir* **2010**, 26, 10191-10197.
- [119] Thermofisher Scientific, RPMI 1640, <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/11875093>, Aufgerufen am **30.05.2017**.
- [120] S. C. Joshi, *Materials* **2011**, 4, 1861-1905.
- [121] M. Görgényi, J. Dewulf, H. Van Langenhove, K. Héberger, *Chemosphere* **2006**, 65, 802-810.
- [122] D. Dhara, P. R. Chatterji, *Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews* **2000**, 40, 51-68.
- [123] D. Dhara, P. Chatterji, *Polymer* **2000**, 41, 6133-6143.
- [124] Z. Dong, J. Mao, D. Wang, M. Yang, W. Wang, S. Bo, X. Ji, *Macromolecular Chemistry and Physics* **2014**, 215, 111-120.
- [125] B. Yang, C. Wang, Y. Zhang, L. Ye, Y. Qian, Y. Shu, J. Wang, J. Li, F. Yao, *Polymer Chemistry* **2015**, 6, 3431-3442.
- [126] J. Ning, K. Kubota, G. Li, K. Haraguchi, *Reactive and Functional Polymers* **2013**, 73, 969-978.
- [127] Y. Chang, W.-Y. Chen, W. Yandi, Y.-J. Shih, W.-L. Chu, Y.-L. Liu, C.-W. Chu, R.-C. Ruaan, A. Higuchi, *Biomacromolecules* **2009**, 10, 2092-2100.

## 8 Anhang

### 8.1 Ergänzungen zu Quelldruckmessungen

#### 8.1.1 Einfahrprozess

Der Prozess des Einfahrens wird anhand von Abbildung 8.1 beschrieben. Über die gesamte dargestellte Zeit befindet sich das Hydrogelgranulat ausschließlich im Kontakt mit Wasser. Variiert wird hier über mehrere Intervalle lediglich die Temperatur zwischen 20°C und 33°C bis reversible Gleichgewichtsquelldrücke erreicht werden. Eingesetzt wurden drei Sensoren und Sensorkörper. Der vierte Sensor befand sich in Wartung durch Projektpartner. In den ersten vier Intervallen bis 65 h ist zunächst nichts Auffälliges festzustellen, da in Abhängigkeit der Temperatur Quelldrücke erzielt werden, wobei alle Sensoren sehr schnell auf die entsprechende Temperaturänderung reagieren. Beim Quelldruck spielt besonders der Polymervolumenanteil eine wichtige Rolle, dieser und dessen Einfluss wird später diskutiert. Zunächst liegt hier der Fokus auf dem Prozess des Einfahrens. Die Notwendigkeit des Einfahrens wird erst mittels Betrachtung der weiteren Intervalle bzw. des gesamten Diagramms deutlich. Im folgenden Intervall ab 65 h wird wiederholt eine Temperatur von 25°C eingestellt, allerdings wird nicht derselbe Quelldruck wie im entsprechenden Intervall zuvor (bei 20 h) erreicht. Der Quelldruck bei Sensor 1 fällt nach einem kurzen Anstieg sogar ab, obwohl keine Temperaturänderung erfolgt, Sensor 2 reagiert Stunden später auf die Temperatureinstellung als zuvor, und Sensor 4 reagiert überhaupt nicht. Im nächsten Intervall ab 80 h wird wiederholt eine Temperatur von 20°C eingestellt, wobei auch hier zunächst keine Reaktion des Sensors 4 zu beobachten ist. Erst nach mehr als 30 h kommt es hier zu einem abrupten Anstieg. Die Sensoren 1 und 3 reagieren zwar auf diese Temperaturänderung, allerdings werden nicht dieselben Quelldrücke erreicht wie im äquivalenten Intervall zuvor zwischen 0 und 10 h. Auch hier kommt es nach ca. 30 h zu einem abrupten Anstieg des Quelldrucks ohne, dass eine entsprechende Temperaturänderung vorliegt. Bei 33°C des nächsten Intervalls liegen dann die Messdaten aller Sensoren sehr niedrig, wie es auch zuvor bei einer Temperatur von 33°C der Fall war. Lediglich in Sensor 3 wird ein leichter stetiger Quelldruckanstieg beobachtet, welcher nicht durch die Temperatur bedingt ist. Trotz vollständiger Entquellung weisen die Sensoren unterschiedliche Basisquelldrücke

auf. Hier hat zum einen der Polymervolumenanteil einen Einfluss, welcher später diskutiert wird, zum anderen ist zu erwähnen, dass dieser Basisquelldruck davon abhängt, wie fest der jeweilige Drucksensor in den Sensorkörper eingeschraubt wurde. Zudem bringt jeder Sensor einen gewissen spezifischen Basisdruck mit sich. Im nächsten Intervall mit 25°C entsprechen die Messdaten nicht annähernd jenen der Intervalle mit 25°C zuvor. Im darauffolgenden Intervall ab 245 h werden dann für Sensor 1 und Sensor 4 zum ersten Mal die tatsächlichen Gleichgewichtsquelldrücke bei 20°C erreicht, wobei Sensor 4 wieder länger für eine Reaktion benötigt, diese Reaktionszeit jedoch deutlich kürzer ist als bei den Intervallen zuvor. Wie später noch zu sehen ist, reagieren beide Sensoren im weiteren Messverlauf ohne eine solche Reaktionszeit. Ebenfalls später zu sehen ist die Tatsache, dass für Sensor 3 fehlerhafte Messwerte erzielt werden. Der weitere Verlauf der zuvor diskutierten Messung ist ebenfalls in Abbildung 8.2 dargestellt. Dabei wurde nach dem Einfahrprozess der Quelldruck in Abhängigkeit der Temperatur gemessen, wobei nach und nach die Temperatur gesenkt wurde. Generell ist nochmal zu sehen, dass das Material sehr schnell auf etwaige Temperaturänderungen reagiert und entsprechend schnell einen Gleichgewichtsquelldruck einstellt. Selbst auf leichte Temperaturschwankungen folgt eine schnelle Reaktion in Form einer Quelldruckänderung. Im Verlauf der Messungen sind nach immer geringer werdenden Zeitintervallen deutliche Messwertveränderungen in Form von Zacken zu erkennen, wobei dieses Phänomen über einen längeren Zeitraum einer Sägezahnstruktur eines Sägeblattes ähnlich sieht. Es wurde bereits festgestellt, dass es sich dabei um Luftbläschen handelt, welche über die zu dem Zeitpunkt verwendeten Schlauchverbindungen und Ventilschaltungen, aber auch Diffusion durch die Systemschläuche in das System gelangten. Gelangt ein Luftbläschen in einen Sensorkörper, so kommt es zu einem fehlerhaften Messwert bei der Quelldruckmessung. Um dieses Phänomen zu vermeiden, wurden Systemschläuche und Schlauchverbindungen mit geeigneteren Materialien (Y- statt T-Verbindungen) ersetzt. Bei dieser Messung traten die Luftbläschen insbesondere bei Sensor 3 immer öfter auf, sodass die Durchführung weiterer Temperaturänderung nicht möglich war. Zum Ende der Messung kam es bei Sensor 3 und Sensor 4 sogar zu einem unerklärlichen stetigen Anstieg, möglicherweise ebenfalls in Folge der Lufteinschlüsse. Da keine sinnvollen Daten mehr zu erwarten waren, wurde die Messung nach ca. 660 h zu Wartungszwecken und Fehlerbehebung gestoppt.

### 8.1.2 Ergänzungen zur Quelldruckmessung mit a18CE-Hydrogelen

Hinsichtlich der Quelldruckmessung mit a18CE-Hydrogelen ist hier der weitere Verlauf der Messung nach Aufnahme der Daten für Abbildung 5.88 aufgeführt.

Im nächsten Schritt wurde die Temperatur auf 33°C erhöht, wobei wieder zügig eine Reaktion aller Sensoren folgte und sich jeweils ein Gleichgewichtsquelldruck einstellte. Hier ist die zuvor beobachtete Abhängigkeit vom PVA nicht mehr gegeben, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass unterhalb eines gewissen Quelldruckniveaus der Eigenanteil des Sensors detektiert wird, welcher je nach Sensor unterschiedlich ist und sich je nachdem, wie fest der Sensor in dem Sensorkörper eingeschraubt ist, verändern kann. Im weiteren Verlauf der Messung war sinnvollerweise geplant bei 33°C die Reaktion auf Barium zu messen und anschließend bei 33°C sowie 25°C auf Reversibilität und Reproduzierbarkeit zu prüfen. Bedauerlicherweise traten nach 70 h Messdauer starke Sägezahnphänomene infolge von Luftbläschen im System auf, sodass die Messung gestoppt und sämtliche Sensorkörper gereinigt und neu bestückt werden mussten.

Ein Sensor samt Sensorkörper wurde zwecks Fehleruntersuchung den zuständigen Projektpartnern übergeben, sodass bei der nächsten Messung lediglich drei Sensoren bzw. Sensorkörper zum Einsatz kamen. Bereits zu Beginn der Messung wurde klar, dass einer dieser drei Sensoren einen Defekt aufwies, sodass nur zwei Sensoren für die eigentliche Messung zur Verfügung standen. Bei dieser Messung traten während der ersten 500 h weiterhin starke Sägezahnphänomene infolge von Luftbläschen auf. Um dennoch irgendwie verwertbare Messwerte erhalten zu können, wurden diese Luftbläschen in einem Rhythmus von wenigen Stunden manuell aus dem System geklopft. Auf diese Weise konnten tatsächlich stabile Messwerte aufgenommen werden, welche in Abbildung 8.4 graphisch dargestellt sind. In der ersten Phase zwischen 570 und 720 h wurde mittels Temperaturänderung zwischen 25 und 33°C geprüft, ob reproduzierbare Quelldruckdaten erhalten werden, denn obwohl der PVA der beiden Sensoren bei 41 bzw. 46 % liegen, ist der entsprechende Gleichgewichtsquelldruck bei 25°C geringer als bei der zuvor diskutierten Messung mit einem PVA von 40 %. Dies ist wie bereits erwähnt möglicherweise auf den Eigenanteil des jeweiligen Sensors und wie stark dieser in den Sensorkörper eingeschraubt ist, zurückzuführen. Dessen ungeachtet ist bei der vorliegende Messung mittels Temperaturvariation festzustellen, dass der Gleichgewichtsquelldruck reproduzierbar ist, sodass ein Test mit Salzlösung



durchgeführt werden kann. Um möglichst eindeutige Quelldruckänderung zu erhalten, wurde zunächst bei 25°C auf Salzlösung umgestellt, wobei die Ergebnisse ggf. anschließend bei 33°C zu prüfen wären. Zunächst erfolgte der Wechsel von Wasser zu 20 mM Kaliumnitratlösung. Hier ist über etwa 100 h keine Reaktion zu beobachten, wobei dies nicht besonders überraschend ist, da auch in der freien Quellung keine eindeutige Reaktion auf Kaliumnitrat stattfindet. Daher kam es anschließend zu einem direkten Wechsel zu 20 mM Bariumnitratlösung, woraufhin zügig eine Reaktion in Form eines Quelldruckanstiegs folgte. Dieser Anstieg des Quelldrucks verläuft über 500 h stetig, sodass keine Einstellung eines Gleichgewichtsquelldrucks zu sehen ist. Zunächst liegt eine konstante Steigung vor, welche nach ca. 400 h (Messdauer: 1200 h) geringer wird, somit ist mit dem Einstellen eines Gleichgewichtsquelldrucks vermutlich nach einigen weiteren hundert Stunden Messdauer zu rechnen. Gemessen wurde bei beiden Sensorkörpern eine Quelldruckerhöhung von etwa 1 bar. Beim Vergleich beider Verläufe fällt auf, dass diese parallel zueinander ansteigen. Zwar unterscheidet sich der Eingangsquelldruck zweier Sensorkörper bedingt durch den jeweiligen PVA, doch möglicher bleibt das Ausmaß der Quelldruckerhöhung vom PVA unberührt. Um dies genauer zu diskutieren ist die Kenntnis des Gleichgewichtsquelldrucks für beide Sensorkörper notwendig. Mit den erhobenen Daten lässt sich zudem nicht sicher feststellen, ob diese relativ langandauernde Reaktion auf Barium dem Hydrogelmateriale oder evtl. technischen Problematiken zuzuordnen ist. Bedauerlicherweise war auch die Durchführung dieser Messung durch die technischen Gegebenheiten limitiert, wobei es nach einer Messdauer von etwa 1335 h zu einem Erkennungsfehler des PT-Elements kam, wodurch die Messung automatisch abgebrochen wurde. Ein nicht nachvollziehbarer Einbruch der Temperatur um 0,3 K erfolgte bereits bei einer Messdauer von 790 h über einen Zeitraum von 19 h. Im Anschluss dieser Messung musste der Hydrogeltestplatz zwecks Wartung einige Zeit stillgelegt werden. Dabei wurden in Kooperation mit einigen Projektpartnern einige Bauteile zur Fehlerbehebung ersetzt und Teile der Software neukonfiguriert. Für die anschließende Messung mit diesem überarbeiteten Hydrogeltestplatz wurde ein Hydrogelmateriale mit einem anderen Kronenethertypen verwendet (vgl. 5.4.2.2).

### 8.1.3 Ergänzungen zur Quelldruckmessung mit a15CE-Hydrogelen

Ergänzend zu 5.4.2.2 lassen sich aus Abbildung 8.7 noch einige qualitative Beobachtungen entnehmen. Beispielsweise kann man anhand der Quelldruckdaten der Sensoren 3 und 4 erkennen, dass das Quelldruckniveau bei 30°C ähnlich dessen bei der vorangegangenen Messung ist, sodass zwischen beiden Messungen vermutlich auch quantitative Vergleiche gezogen werden können. Des Weiteren ist bezüglich des neuen Sensors 2 zu beobachten, dass dessen Messdaten in den ersten 1000 h Messdauer teilweise ähnliche bzw. teilweise niedrigere Quelldrücke aufweist als es bei Sensor 3 (PVA 0,51) der Fall ist. Dies ist eher nicht zu erwarten, da Sensor 2 mit einem deutlich höheren PVA von 0,62 auch einen höheren Quelldruck aufweisen sollte. Möglicherweise beruht dies auf Hysterese nach dem Einfahren oder auf Gelblocking trotz des Einfahrens, sodass mit steigendem PVA auch ein längerer Einfahrprozess mittels Temperaturrampen notwendig ist um sämtliche Polymerschichten der Polymerschüttung zu equilibrieren. Nach etwa 1000 h Messdauer wird bei 30°C ein Quelldruckniveau von ca. 4 bar eingenommen, welcher basierend auf den bisher ermittelten Daten bezüglich des PVA eher den Erwartungen entspricht. Dieses Quelldruckniveau wird in Abhängigkeit der Temperatur und des Mediums über einen Zeitraum von weiteren 1000 h Messdauer beibehalten bis es bei einer Messdauer von etwa 2050 h zu einer Temperaturspitze kommt, welche durch ein Öffnen des Temperaturschranks zwecks Wartung des Schlauchsystems hervorgerufen wird. Dabei übersteigt der Quelldruck von Sensor 2 den empfohlenen Maximalwert von 12 bar. Daraufhin liegt das Quelldruckniveau wieder ähnlich niedrig wie bei Sensor 3 und ist somit wieder weitaus niedriger als es den Erwartungen entsprechend sein sollte. Zudem wird für Sensor 3 deutlich mehr Zeit benötigt bis je nach Intervall ein Gleichgewichtsquelldruck erreicht wird. Auch hier könnte Hysterese der Grund für dieses Verhalten sein. Gelblocking ist eher auszuschließen, da mittlerweile alle Schichten der Polymerschüttung equilibriert sein sollten. Zwar ist ein Defekt aufgrund des überschrittenen empfohlenen Maximaldrucks nicht auszuschließen, da es jedoch nach weiteren 800 h Messdauer wieder schneller zu Gleichgewichtsquelldrücken kommt, scheint ein Defekt eher unwahrscheinlich. Dies deutet wiederum auf Hysterese hin, welche nach dem Erreichen eines Maximaldrucks bei niedriger Temperatur auftritt, wobei lediglich Hydrogelfüllungen mit einem hohen PVA  $>0,55$  betroffen sind.

## 8.2 Abbildungen zu Quelldruckmessungen

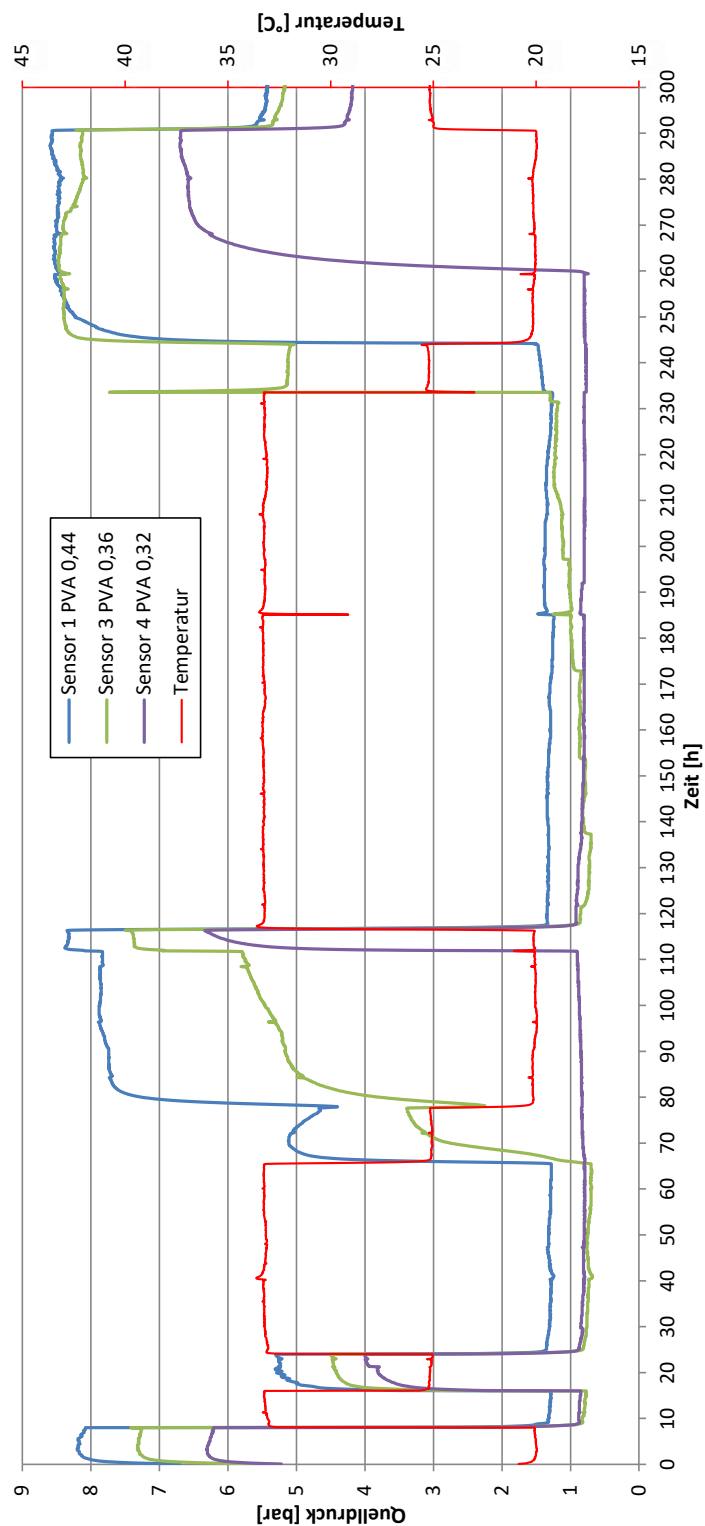


Abbildung 8.1: Quelldruckmessung mit M10DC05CE10 a18CE: Einfahren in Wasser

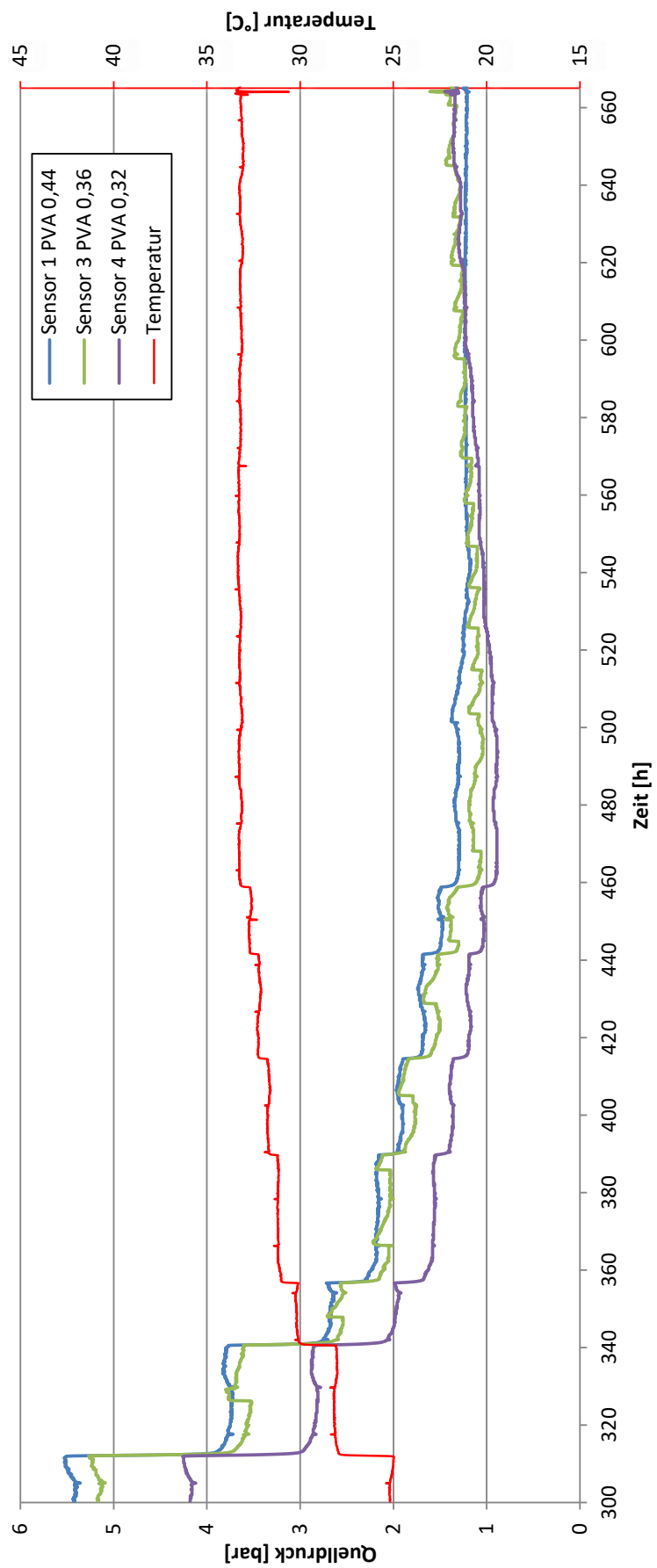


Abbildung 8.2: Quelldruckmessung mit M10DC05CE10 a18CE: T-Rampe in Wasser

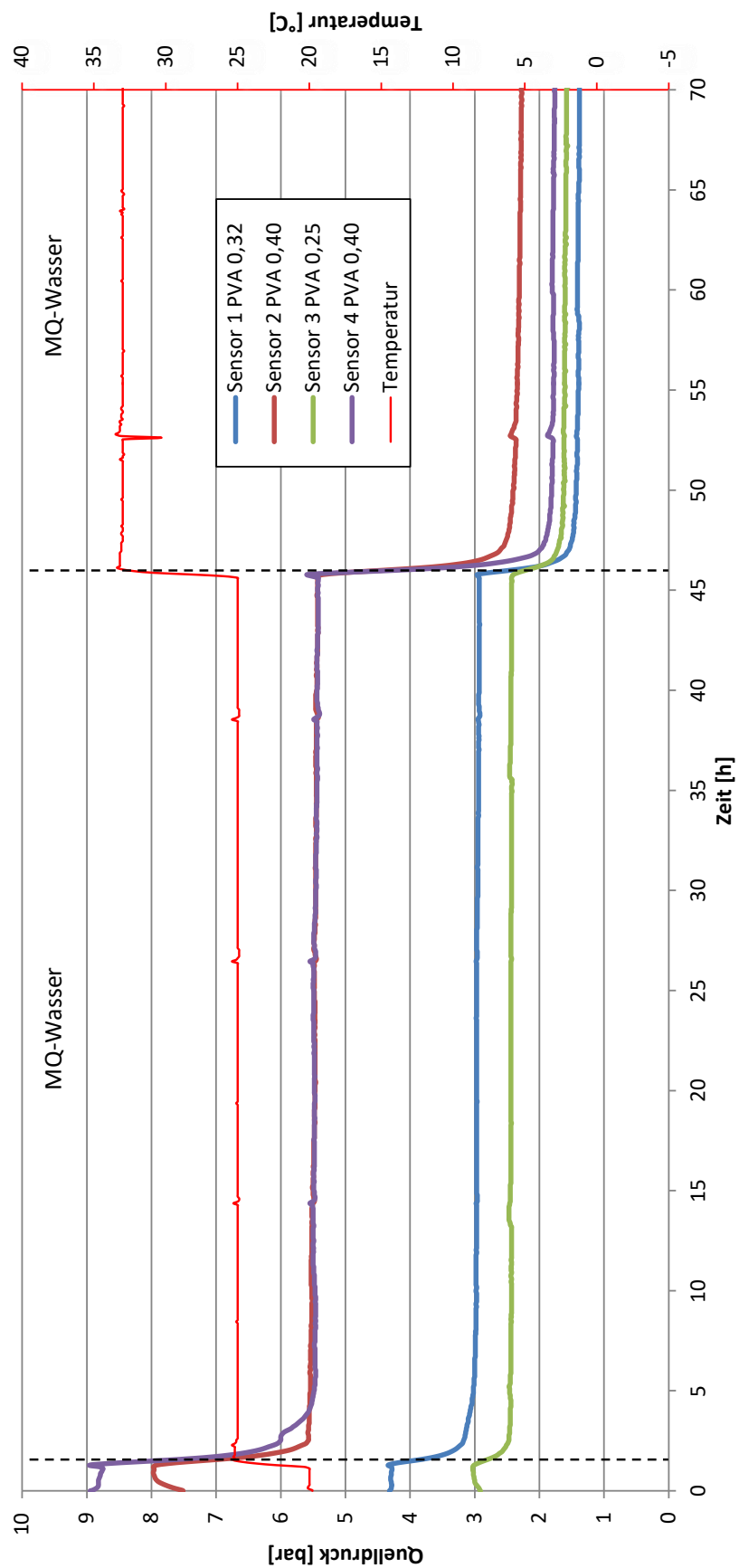
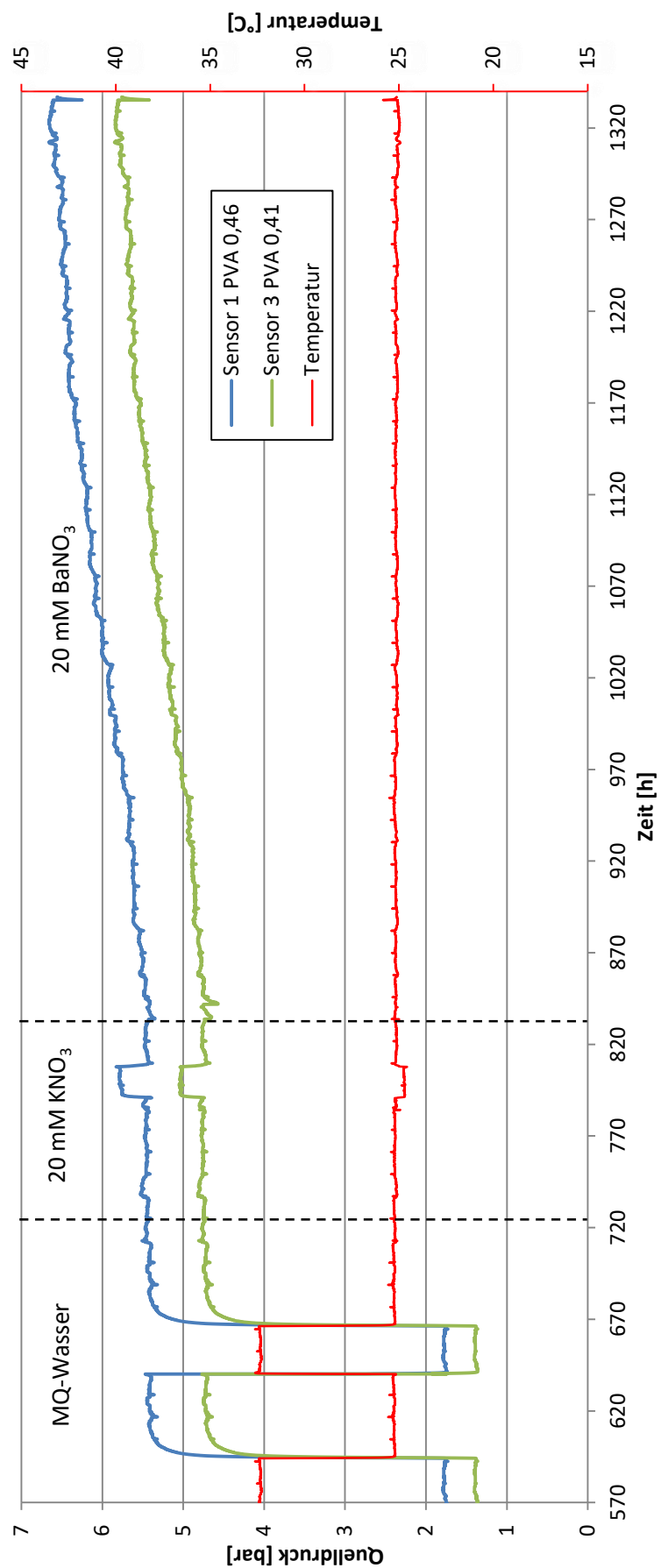


Abbildung 8.3: Quelldruckmessung mit M10DC05CE10 a18CE in Wasser

Abbildung 8.4: Quelldruckmessung für M10DC05CE10 a18CE in KNO<sub>3</sub> bzw. BaNO<sub>3</sub>

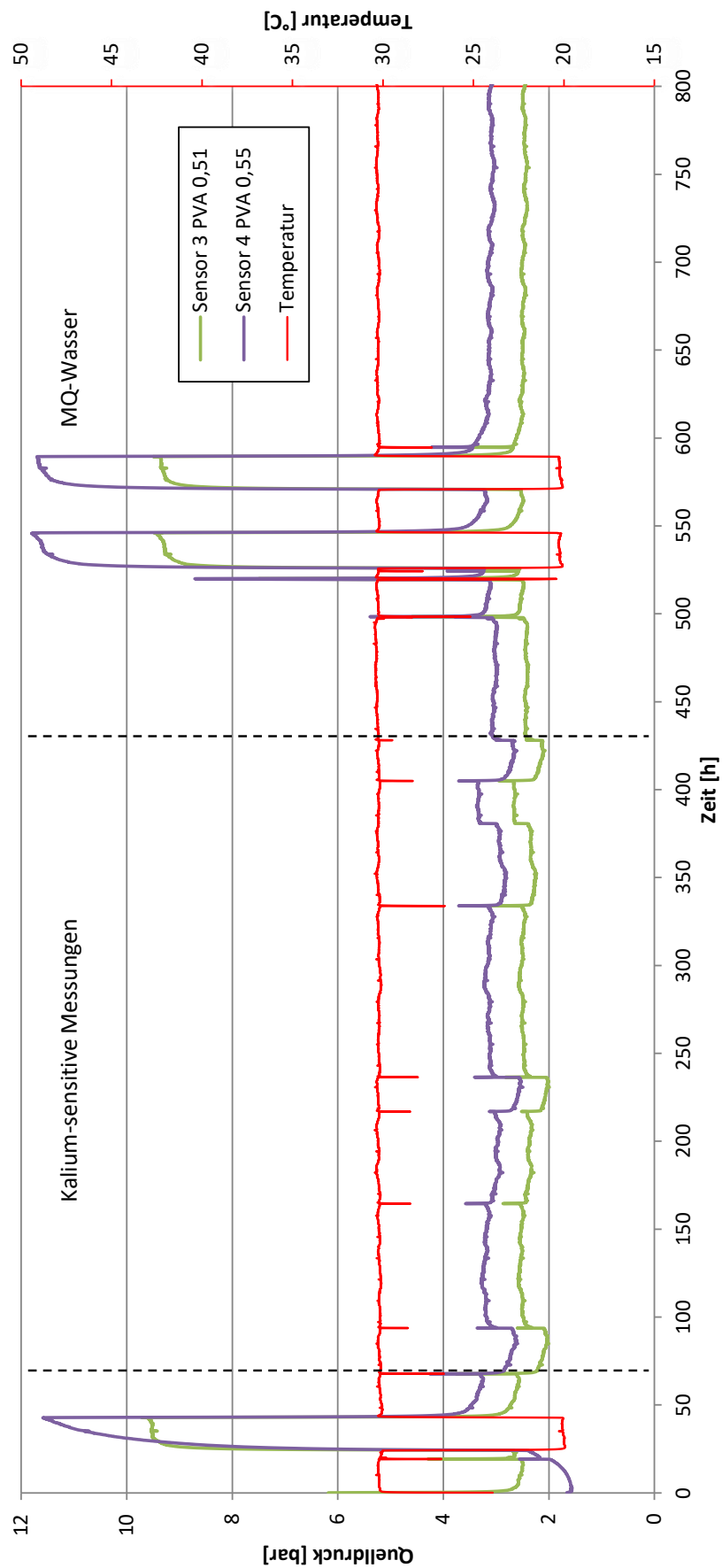


Abbildung 8.5: Quelldruckmessung 1 für M10DC05CE10 a15CE

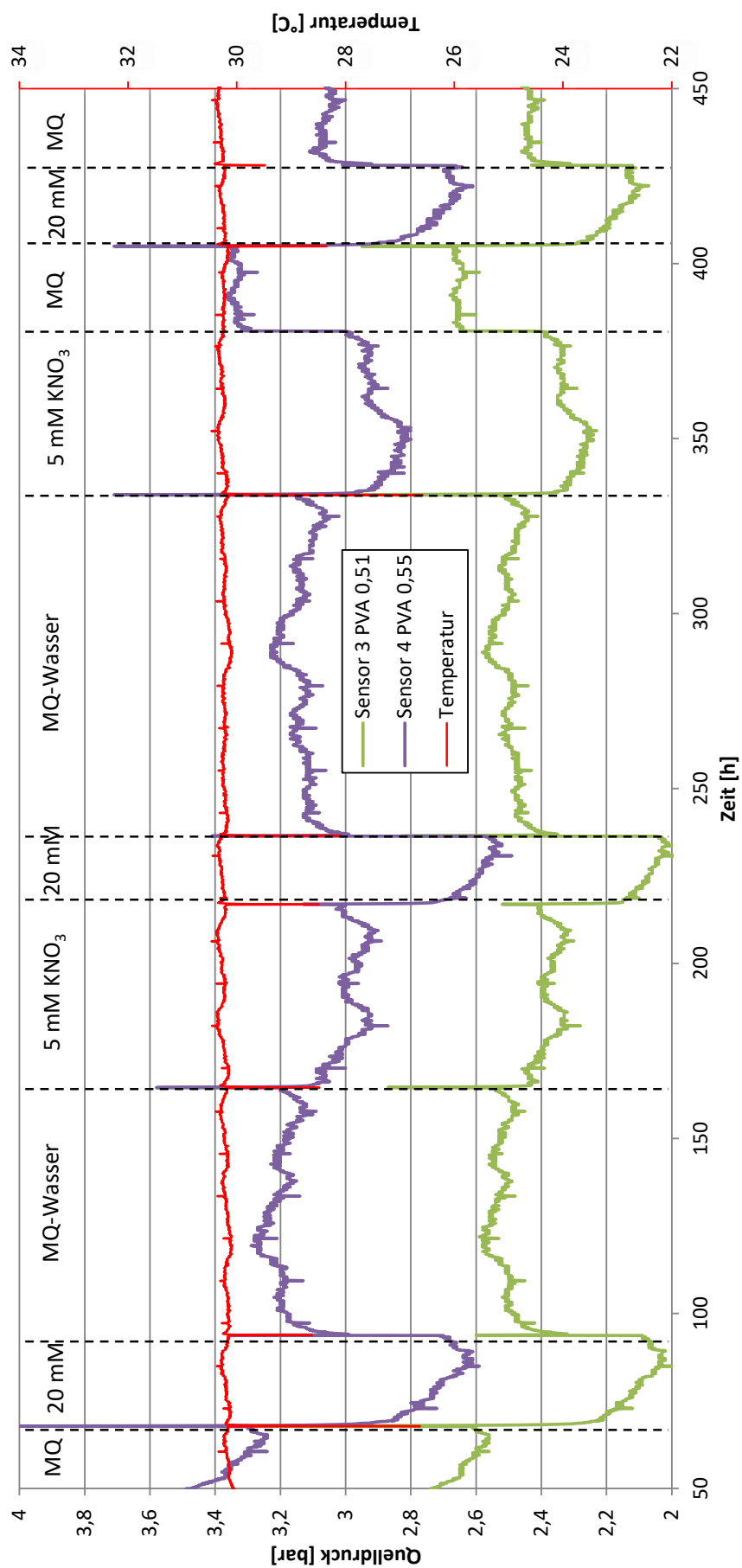


Abbildung 8.6: Ausschnitt von Quelldruckmessung 1 für M10DC05CE10 a15CE



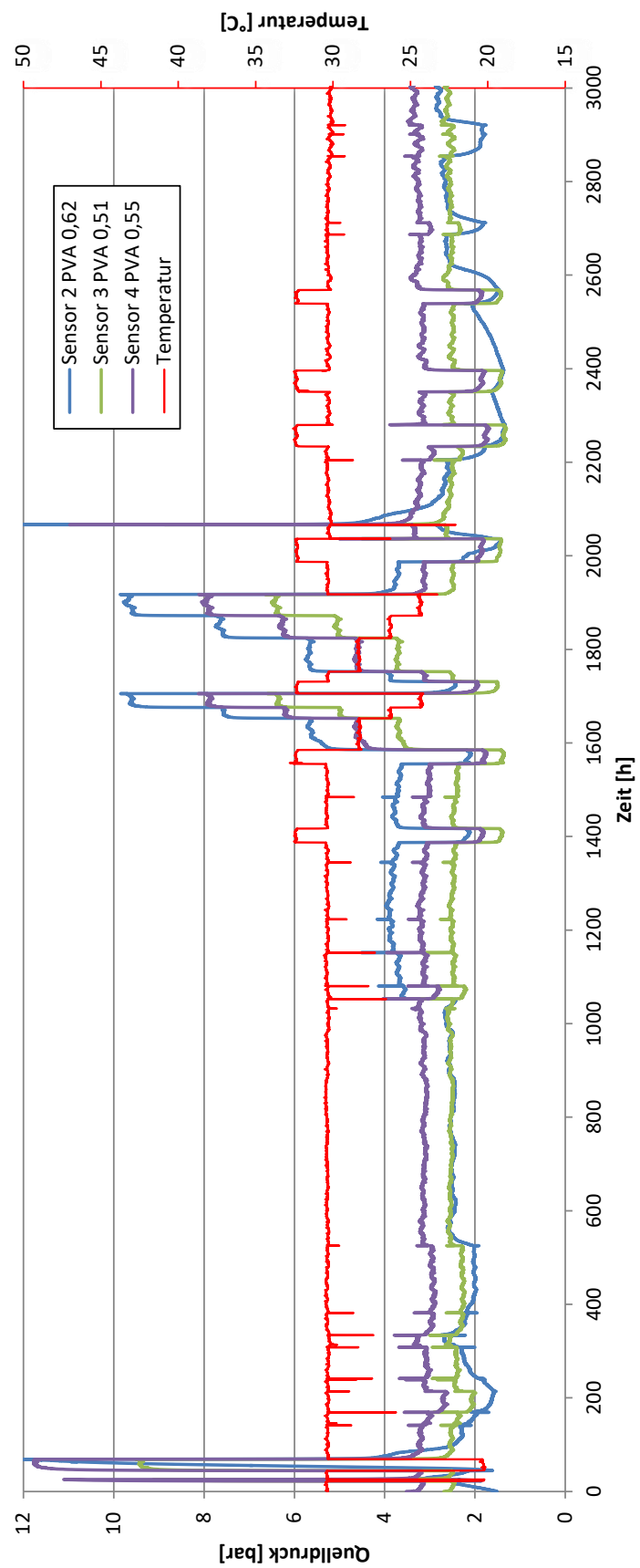


Abbildung 8.7: Quelldruckmessung 2 für M10DC05CE10 a15CE

### 8.3 Zusammensetzung RPMI-1640

Komponente	Molare Masse [g/mol]	Konzentration [mM]
<b>Anorganische Salze</b>		
Calciumnitrat Tetrahydrat	236	0,42372882
Magnesiumsulfat	120	0,407
Kaliumchlorid	75	5,3333335
Natriumhydrogencarbonat	84	23,809525
Natriumchlorid	58	103,44827
Natriumdihydrogenphosphat	142	5,633803
<b>Aminosäuren</b>		
Glycin	75	0,13333334
L-Arginin	174	1,1494253
L-Asparagin	132	0,37878788
L-Asparaginsäure	133	0,15037593
L-Cystin Dihydrochlorid	313	0,20766774
L-Glutaminsäure	147	0,13605443
L-Glutamin	146	2,0547945
L-Histidin	155	0,09677419
L-Hydroxyprolin	131	0,152677419
L-Isoleucin	131	0,3816794
L-Leucin	131	0,3816794
L-Lysinhydrochlorid	183	0,21857923
L-Methionin	149	0,10067114
L-Phenylalanin	165	0,09090909
L-Proline	115	0,17391305
L-Serin	105	0,2857143
L-Threonin	119	0,16806723
L-Tryptophan	204	0,024509804
L-Tyrosin-Dinatriumsalz-Dihydrat	261	0,11111111
L-Valin	117	0,17094018
<b>Vitamine</b>		
Biotin	244	8,1967213E-4
Cholinchlorid	140	0,021428572
D-Calciumpantothenat	477	5,24109E-4
Folsäure	441	0,0022675737
Niacinamid	122	0,008196721
Para-Aminobenzoessäure	137	0,00729927
Pyridoxinhydrochlorid	206	0,004854369
Riboflavin	376	5,319149E-4
Thiaminhydrochlorid	337	0,002967359
Vitamin B12	1355	3,690037E-6
i-Inositol	180	0,19444445
<b>Andere</b>		
D-Glukose (Dextrose)	180	11,111111
Glutathion	307	0,0032573289

## 8.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1:	Chemische Strukturformel von MBAAm .....	4
Abbildung 2.2:	Chemische Strukturformel von NIPAAm.....	5
Abbildung 2.3:	Chemische Strukturformel von PNIPAAm .....	5
Abbildung 2.4:	Schematische Darstellung des temperaturinduzierten Phasenübergangs von PNIPAAm .....	6
Abbildung 2.5:	Chemische Strukturformeln verschiedener Kronenethermonomere .....	7
Abbildung 2.6:	1:1-Komplexierung eines Kaliumions (links) durch a18CE6 (rechts) <sup>[41]</sup> .....	8
Abbildung 2.7:	2:1-Komplexierung eines Kaliumions (links) durch a15CE5 (rechts) .....	9
Abbildung 2.8:	Schematische Gegenüberstellung der negativen (links, 2:1-Komplexierung, a15CE5) und positiven (rechts, 1:1-Komplexierung, a18CE6) LCST-Verschiebung <sup>[41]</sup> .....	10
Abbildung 2.9:	Strukturformel der hydrophilen Comonomere AAm (1), SPE(2) und SPP (3).....	12
Abbildung 2.10:	Strukturformel von DMAAPS.....	13
Abbildung 2.11:	Darstellung des anti-Polyelektrolyt-Effekts in einem zwitterionischen Segment in einer NaCl-Lösung .....	13
Abbildung 2.12:	Initiationsmechanismus mit APS und TEMED <sup>[41,83]</sup> .....	15
Abbildung 2.13:	Kettenstartreaktionen mit NIPAAm <sup>[41,83]</sup> .....	15
Abbildung 2.14:	Reaktionsschema der Synthese von P(NIPAAm-co-a15CE5) mit NIPAAm (11), MBAAm (15) und a15CE5 (16) <sup>[34,41]</sup> .....	16
Abbildung 2.15:	Aufbau eines Quelldrucks eines dreidimensional vernetzten Polymers <sup>[86]</sup> .....	17
Abbildung 2.16:	Apparatur zur Durchführung von Quelldruckmessungen <sup>[85]</sup> .....	18
Abbildung 2.17:	Gleichgewichtsquelldruck in Abhängigkeit vom PVA unter Variation des Monomeranteils <sup>[89]</sup> .....	20
Abbildung 2.18:	Gleichgewichtsquelldruck in Abhängigkeit vom PVA unter Variation des Vernetzeranteils <sup>[89]</sup> .....	20
Abbildung 2.19:	Quelldruck in Abhängigkeit der Quadratwurzel der Zeit unter Variation des PVA <sup>[89]</sup> ..	21
Abbildung 2.20:	Quelldruck in Abhängigkeit vom PVA unter Variation des Ionisierungsgrads von Polyacrylsäure <sup>[85]</sup> .....	21
Abbildung 2.21:	Prinzip des Gelblocking beim freien Quellen von Gelpartikeln .....	22
Abbildung 2.22:	Prinzip des Gelblocking beim limitierten Quellen von Gelpartikeln .....	23
Abbildung 3.1:	Schematische Darstellung des geplanten <i>in vivo</i> Sensors <sup>[92]</sup> .....	24
Abbildung 3.2:	Voraussichtlicher Implantationsort des Sensors <sup>[92]</sup> .....	25
Abbildung 3.3:	Konzept der Signalumwandlung .....	26
Abbildung 4.1:	Reaktionsgefäß zur Hydrogelsynthese (rechts: Querschnitt, links: Draufsicht) .....	35
Abbildung 4.2:	Reaktionsgefäß bei Verwendung von UV-Bestrahlung .....	38
Abbildung 4.3:	Schematischer Aufbau der Vorrichtung zur Zerkleinerung von Hydrogelen <sup>[92]</sup> .....	39
Abbildung 4.4:	Schematischer Messaufbau der DSC <sup>[41,101,102]</sup> .....	44
Abbildung 4.5:	DSC-Temperaturprogramm zur Untersuchung der LCST <sup>[41]</sup> .....	47
Abbildung 4.6:	Schematischer Aufbau einer Parallel-Platten-Messanordnung des Rheometers .....	50
Abbildung 4.7:	Temperaturprogramm zur Untersuchung der LCST mittels Rheologie <sup>[41]</sup> .....	51

Abbildung 4.8: Relaxationszustände eines Polymers <sup>[16]</sup> .....	52
Abbildung 4.9: Schematischer Aufbau des Hydrogeltestplatzes <sup>[110]</sup> .....	57
Abbildung 4.10: Aufbau eines Drucksensorkörpers <sup>[110]</sup> .....	57
Abbildung 4.11: Stützgitter aus Titan (links: REM-Bild; mittig: Schema; rechts: mikroskopische Aufnahme) <sup>[92]</sup> .....	58
Abbildung 4.12: Elektrisches Blockschaltbild <sup>[110]</sup> .....	58
Abbildung 5.1: Dissoziation des Photoinitiators Irgacure® 2959 <sup>[111]</sup> .....	69
Abbildung 5.2: Strukturformeln der Photoinitiatoren: a) Irgacure® 819, b) Irgacure® 907 und c) Irgacure® 369 .....	70
Abbildung 5.3: Strukturformel des Photoinitiators Darocur® 1173 .....	70
Abbildung 5.4: UV-Spektrum des Kronenethers 4-Acrylamidobenzo-18-krone-6 und der Photoinitiatoren Irgacure® 2959 bzw. Darocur® 1173 .....	71
Abbildung 5.5: UV-Spektren von Darocur® 1173 in verschiedenen Konzentrationen; links: selbstaufgenommen, rechts: Herstellerangabe <sup>[115]</sup> .....	72
Abbildung 5.6: Photo-initiierte Synthese von M10DC10 mit unterschiedlichen Anteilen an Irgacure® 2959 .....	73
Abbildung 5.7: Photo-initiierte Synthese von M10DC10 mit unterschiedlichen Anteilen an Darocur® 1173 .....	74
Abbildung 5.8: Photo-initiierte Synthese von M10DC10 mit bzw. ohne a18CE (Darocur 1173) .....	76
Abbildung 5.9: Photo-initiierte Synthese mit unterschiedlichen Vernetzeranteilen (Darocur 1173) ...	77
Abbildung 5.10: Quellgrad klassischer Hydrogele in Wasser .....	79
Abbildung 5.11: Quellungsreversibilität klassischer Hydrogele in Wasser .....	80
Abbildung 5.12: Quellgrad klassischer in THF synthetisierter Hydrogele in Wasser .....	80
Abbildung 5.13: Vergleich des Quellgrads klassischer Hydrogele mittels M10DC05 .....	81
Abbildung 5.14: Temperaturabhängigkeit der Quellung klassischer Hydrogele .....	82
Abbildung 5.15: Ionenabhängigkeit der Quellung klassischer Hydrogele bei 32°C .....	83
Abbildung 5.16: Temperaturabhängigkeit der Quellung Kronenether-funktionalisierter Hydrogele .....	85
Abbildung 5.17: Ionenabhängigkeit der Quellung von v18CE-Hydrogelen bei 32°C .....	88
Abbildung 5.18: Ionenabhängigkeit der Quellung von a18CE-Hydrogelen bei 32°C .....	89
Abbildung 5.19: Quellungsreversibilität der Bariumquellung von a18CE-Hydrogelen bei 32°C mit anschließend mehrfachen Waschvorgängen 1-6 in Wasser .....	90
Abbildung 5.20: Quellung von a18CE-Hydrogelen in Abhängigkeit der Temperatur .....	91
Abbildung 5.21: Quellung von a18CE-Hydrogelen bei 32°C in Abhängigkeit der Salzkonzentration (Barium vs. Kalium) .....	92
Abbildung 5.22: Quellung von a18CE-Hydrogelen bei 32°C in Abhängigkeit der Salzkonzentration (Nitrat vs. Chlorid) .....	93
Abbildung 5.23: Quellung von a18CE-Hydrogelen in Abhängigkeit des Kronenethermonomeranteils bei 32°C .....	94
Abbildung 5.24: Ionenabhängigkeit der Quellung von a15CE-Hydrogelen bei 32°C .....	96
Abbildung 5.25: Quellung von a15CE-Hydrogelen bei 32°C in Abhängigkeit der Salzkonzentration (Nitrat vs. Chlorid) .....	98

Abbildung 5.26: Quellung von a15CE-Hydrogelen in Abhängigkeit des Kronenethermonomeranteils bei 32°C .....	99
Abbildung 5.27: Ionenabhängige Quellung geprägter vs. ungeprägter a15CE-Hydrogele bei 32°C..	100
Abbildung 5.28: Konzentrationsabhängige Quellung geprägter vs. ungeprägter a15CE-Hydrogele bei 32°C .....	101
Abbildung 5.29: Quellung geprägter a15CE-Hydrogele bei 32°C in Abhängigkeit der Salzkonzentration (Nitrat vs. Chlorid) .....	102
Abbildung 5.30: Quellung von Hydrogelen unterschiedlicher Prägung bei 32°C in KNO <sub>3</sub> .....	103
Abbildung 5.31: Quellung von Hydrogelen unterschiedlicher Prägung bei 32°C in KCl .....	104
Abbildung 5.32: Ionenabhängige Quellung von Hydrogelen unterschiedlicher Prägung bei 32°C.....	105
Abbildung 5.33: Quellung geprägter a15CE-Hydrogele bei 32°C in einer RPMI-Lösung.....	106
Abbildung 5.34: Quellung von Referenz-Hydrogelen bei 32°C in Salzlösungen .....	110
Abbildung 5.35: Quellung geprägter a15CE-Hydrogele bei 32°C in Salzlösungen .....	110
Abbildung 5.36: Quellung ungeprägter a15CE-Hydrogele bei 32°C in Kalium- bzw. Natriumlösungen .....	112
Abbildung 5.37: Quellung geprägter a15CE-Hydrogele bei 32°C in Kalium- bzw. Natriumlösungen .	114
Abbildung 5.38: Quellung von Kalium gegenüber Querempfindlichkeiten .....	115
Abbildung 5.39: Einfluss der Sterilisation auf die Quellung klassischer Hydrogele .....	117
Abbildung 5.40: Einfluss der EtO-Sterilisation auf die ionenabhängige Quellung Kronenether-funktionalisierter Hydrogele .....	117
Abbildung 5.41: Wasserbezogene Quellgradänderung in Lösungsmitteln bei 32°C .....	118
Abbildung 5.42: Quellungsreversibilität nach Lösungsmitteln bei 32°C (oben: geprägtes Hydrogel; unten Referenz-Hydrogel).....	119
Abbildung 5.43: Einfluss von Lösungsmitteln auf die ionenabhängige Quellung bei 32°C.....	120
Abbildung 5.44: Ionenabhängige Quellung photo-initiiertter Hydrogele bei 32°C.....	121
Abbildung 5.45: LCST in Abhängigkeit des Comonomers (links: ohne CE, rechts: mit CE) <sup>[41]</sup> .....	124
Abbildung 5.46: Quellgrad in Abhängigkeit der Temperatur verschiedener copolymerisierter Hydrogele mit unterschiedlichen Comonomeranteilen an AAm, SPE und SPP zwischen 0 w% und 10 w% (links: ohne CE, rechts: mit CE) <sup>[41]</sup> .....	126
Abbildung 5.47: Temperaturabhängigkeit verschiedener Copolymere (20-50°C) .....	127
Abbildung 5.48: Temperaturabhängigkeit verschiedener Copolymere (30-50°C) .....	128
Abbildung 5.49: Kaliumionenabhängige Quellung von AAm37.....	130
Abbildung 5.50: Kaliumionenabhängige Quellung von AAm39.....	130
Abbildung 5.51: Ionenabhängige Quellung von AAm37 (Kalium vs. Natrium).....	131
Abbildung 5.52: Ionenabhängige Quellung von AAm39 (Kalium vs. Natrium).....	131
Abbildung 5.53: Konzentrationsabhängige Quellung von AAm37 .....	132
Abbildung 5.54: Konzentrationsabhängige Quellung von AAm39 .....	133
Abbildung 5.55: Quellung von AAm37 in Kalium- bzw. Natriumlösungen .....	134
Abbildung 5.56: Quellung von AAm39 in Kalium- bzw. Natriumlösungen .....	134
Abbildung 5.57: Konzentrationsabhängige Quellung von AAm37 vs. AAm37-IMP in KNO <sub>3</sub> .....	136
Abbildung 5.58: Konzentrationsabhängige Quellung von AAm39 vs. AAm39-IMP in KNO <sub>3</sub> .....	136

---

Abbildung 5.59: Konzentrationsabhängige Quellung von AAm37 vs. AAm37-IMP in KCl .....	137
Abbildung 5.60: Konzentrationsabhängige Quellung von AAm39 vs. AAm39-IMP in KCl .....	137
Abbildung 5.61: Konzentrationsabhängige Quellung von AAm37-IMP vs. AAm37 .....	138
Abbildung 5.62: Konzentrationsabhängige Quellung von AAm39-IMP vs. AAm39 .....	139
Abbildung 5.63: Quellung von AAm37-IMP in Kalium- bzw. Natriumlösungen .....	139
Abbildung 5.64: Quellung von AAm39-IMP in Kalium- bzw. Natriumlösungen .....	140
Abbildung 5.65: Quellung von AAm37 vs. AAm37-IMP unter relevanten Querempfindlichkeiten .....	141
Abbildung 5.66: Quellung von AAm39 vs. AAm39-IMP unter relevanten Querempfindlichkeiten .....	141
Abbildung 5.67: Kaliumionenabhängige Quellung von SPP37 .....	142
Abbildung 5.68: Kaliumionenabhängige Quellung von SPP39 .....	143
Abbildung 5.69: Ionenabhängige Quellung von SPP37 (Kalium vs. Natrium) .....	144
Abbildung 5.70: Ionenabhängige Quellung von SPP39 (Kalium vs. Natrium) .....	144
Abbildung 5.71: Konzentrationsabhängige Quellung von SPP37 .....	145
Abbildung 5.72: Konzentrationsabhängige Quellung von SPP39 .....	145
Abbildung 5.73: Quellung von SPP37 in Kalium- bzw. Natriumlösungen .....	146
Abbildung 5.74: Quellung von SPP39 in Kalium- bzw. Natriumlösungen .....	147
Abbildung 5.75: Konzentrationsabhängige Quellung von SPP37 vs. SPP37-IMP in $\text{KNO}_3$ .....	148
Abbildung 5.76: Konzentrationsabhängige Quellung von SPP39 vs. SPP39-IMP in $\text{KNO}_3$ .....	148
Abbildung 5.77: Konzentrationsabhängige Quellung von SPP37 vs. SPP37-IMP in KCl .....	149
Abbildung 5.78: Konzentrationsabhängige Quellung von SPP39 vs. SPP39-IMP in KCl .....	149
Abbildung 5.79: Konzentrationsabhängige Quellung von SPP37-IMP vs. SPP37 .....	150
Abbildung 5.80: Konzentrationsabhängige Quellung von SPP39-IMP vs. SPP39 .....	150
Abbildung 5.81: Quellung von SPP37-IMP in Kalium- bzw. Natriumlösungen .....	151
Abbildung 5.82: Quellung von SPP39-IMP in Kalium- bzw. Natriumlösungen .....	152
Abbildung 5.83: Quellung von SPP37 vs. SPP37-IMP unter relevanten Querempfindlichkeiten .....	153
Abbildung 5.84: Quellung von SPP39 vs. SPP39-IMP unter relevanten Querempfindlichkeiten .....	154
Abbildung 5.85: Orientierende Quelldruckmessung am Fraunhofer-Institut UMSICHT .....	156
Abbildung 5.86: Quelldruck in Abhängigkeit des PVA und des Vernetzungsgrads .....	158
Abbildung 5.87: Quelldruck in Abhängigkeit der Temperatur für M10DC05CE10 a18CE .....	161
Abbildung 5.88: Quelldruck in Abhängigkeit des PVA für M10DC05CE10 a18CE bei 25°C .....	162
Abbildung 5.89: Quelldruck in Abhängigkeit des Mediums bei 30°C .....	164
Abbildung 5.90: Quelldruckänderung in Abhängigkeit des Mediums bei 30°C .....	165
Abbildung 5.91: Quelldruckänderung in Abhängigkeit der Kaliumnitratkonzentration bei 30°C .....	166
Abbildung 5.92: rel. Quelldruckänderung in Abhängigkeit von Kaliumnitrat bei 30°C .....	167
Abbildung 5.93: Quelldruckänderung in Abhängigkeit der Salzkonzentration bei 30°C .....	168
Abbildung 5.94: rel. Quelldruckänderung in Abhängigkeit von Kaliumnitrat bei 30°C .....	169
Abbildung 5.95: Quelldruckänderung in Abhängigkeit der Kaliumchloridkonzentration bei 30°C .....	170
Abbildung 5.96: rel. Quelldruckänderung in Abhängigkeit von Kaliumchlorid bei 30°C .....	171
Abbildung 5.97: Quelldruckänderung in Abhängigkeit der Salzkonzentration bei 30°C .....	172
Abbildung 5.98: rel. Quelldruckänderung in Abhängigkeit der Salzkonzentration bei 30°C .....	172
Abbildung 5.99: Temperaturabhängigkeit von Quelldruck (60 % PVA) und Quellgrad .....	174

Abbildung 5.100: Quelldruck- Quellgrad-Korrelation.....	175
Abbildung 8.1: Quelldruckmessung mit M10DC05CE10 a18CE: Einfahren in Wasser.....	193
Abbildung 8.2: Quelldruckmessung mit M10DC05CE10 a18CE: T-Rampe in Wasser .....	194
Abbildung 8.3: Quelldruckmessung mit M10DC05CE10 a18CE in Wasser .....	195
Abbildung 8.4: Quelldruckmessung für M10DC05CE10 a18CE in KNO <sub>3</sub> bzw. BaNO <sub>3</sub> .....	196
Abbildung 8.5: Quelldruckmessung 1 für M10DC05CE10 a15CE .....	197
Abbildung 8.6: Ausschnitt von Quelldruckmessung 1 für M10DC05CE10 a15CE .....	198
Abbildung 8.7: Quelldruckmessung 2 für M10DC05CE10 a15CE .....	199

## 8.5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1: Klassische Hydrogelkompositionen .....	31
Tabelle 4.2: Hydrogele mit zusätzlichem Comonomer.....	32
Tabelle 4.3: Kronenether-funktionalisierte Hydrogele .....	32
Tabelle 4.4: Kronenether-funktionalisierte Hydrogele mit Prägung .....	33
Tabelle 4.5: Zusammensetzung des Titanmaterials .....	36
Tabelle 4.6: DSC-Temperaturprogramm zur Untersuchung der LCST .....	47
Tabelle 4.7: Temperaturprogramm der rheologischen Messung zur Untersuchung der LCST .....	51
Tabelle 5.1: Löslichkeit des Kronenethers v18CE .....	60
Tabelle 5.2: Ergebnisse der redox-initiierten Synthese klassischer Hydrogele in H <sub>2</sub> O.....	62
Tabelle 5.3: Ergebnisse der redox-initiierten Synthese klassischer Hydrogele in versch. Lösemitteln	63
Tabelle 5.4: Ergebnisse der redox-initiierten Synthese klassischer Hydrogele mit Comonomer .....	65
Tabelle 5.5: Ergebnisse der redox-initiierten Synthese Kronenether-funktionalisierter Hydrogele.....	65
Tabelle 5.6: Ergebnisse der redox-initiierten Synthese mit Prägung .....	67
Tabelle 5.7: Ergebnisse der redox-initiierten Synthese in Titanzylindern .....	68
Tabelle 5.8: Ergebnisse der photo-initiierten Synthese unter Variation der Reaktionstemperatur .....	74
Tabelle 5.9: Ergebnisse der photo-initiierten Synthese Kronenether-funktionalisierter Hydrogele.....	75
Tabelle 5.10: Anorganische Salze in der RPMI-Lösung <sup>[119]</sup> .....	105
Tabelle 5.11: Physiologisch relevante Elektrolyte .....	108
Tabelle 5.12: Ausgewählte Salze und Kationkonzentrationen .....	108

## 8.6 Liste der verwendeten Chemikalien

Substanz	Reinheit	Hersteller
4-Acrylamidobenzo-15-Krone-5	> 98 %	Innovapharm Ltd. Kiev, Ukraine
4-Acrylamidobenzo-18-Krone-6	> 98 %	Innovapharm Ltd. Kiev, Ukraine
4-Vinylbenzo-18-Krone-6	97 %	Vitas-M Laboratory Ltd. Apeldoorn, Niederlande
Aceton	p.a.	Applichem Darmstadt, Deutschland
Acetonitril	99 %	VWRInternational Fontenay-sous-Bois, Frankreich
Acrylamid (AAM)	98,5 %	Acros Organics Geel, Belgien
Ammoniumcarbonat	98 %	Applichem Darmstadt, Deutschland
Ammoniumchlorid	97 %	Applichem Darmstadt, Deutschland
Ammoniumnitrat	99 %	Applichem Darmstadt, Deutschland
Ammoniumpersulfat (APS)	98 %	Acros Organics Geel, Belgien
Bariumnitrat	99 %	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Calciumchlorid	> 98 %	Acros Organics Geel, Belgien
Calciumnitrat	99 %	Acros Organics Geel, Belgien
Darocur® 1173	-	BASF Kaisten AG Kaisten, Schweiz
Dinatriumhydrogenphosphat	>99 %	Acros Organics Geel, Belgien
Ethanol	p.a.	VWRInternational Fontenay-sous-Bois, Frankreich
Formaldehyd	p.a.	Acros Organics Geel, Belgien
Irgacure® 2959	-	Ciba Basel, Schweiz
Irgacure® 1819	-	BASF Kaisten AG Kaisten, Schweiz
Irgacure® 369	-	BASF Kaisten AG Kaisten, Schweiz
Irgacure® 819 DW	-	Ciba Basel, Schweiz
Irgacure® 907	-	Ciba



		Basel, Schweiz
Isopropanol	p.a.	Acros Organics Geel, Belgien
Isopropanol	p.a.	VWRInternational Fontenay-sous-Bois, Frankreich
Kaliumchlorid	> 99 %	Sigma Aldrich Steinheim, Deutschland
Kaliumdihydrogenphosphat	98 %	Applichem Darmstadt, Deutschland
Kaliumnitrat	> 99 %	Acros Organics Geel, Belgien
Magnesiumchlorid	98 %	Applichem Darmstadt, Deutschland
Magnesiumnitrat	>99 %	Acros Organics Geel, Belgien
N-(3-Sulfopropyl)-N-(methacryloxyethyl)-N,N-dimethylammoniumbetain (SPE)	97 %	Sigma Aldrich Steinheim, Deutschland
N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin (TEMED)	99 %	Acros Organics Geel, Belgien
N,N'-Methylen-bis(acrylsäureamid) (MBAAm)	99 %	Sigma Aldrich Steinheim, Deutschland
N,N-Dimethyl-N-(2-methacrylamidopropyl)-N-(3-sulfopropyl)ammoniumbetain (SPP)	96 %	Sigma Aldrich Steinheim, Deutschland
Natriumcarbonat	> 99 %	Sigma Aldrich Steinheim, Deutschland
Natriumchlorid	99,5 %	Applichem Darmstadt, Deutschland
Natriumhydrogencarbonat	> 99,5 %	Applichem Darmstadt, Deutschland
Natriumnitrat	> 99 %	Applichem Darmstadt, Deutschland
n-Hexan	95 %	Acros Organics Geel, Belgien
N-Isopropylacrylamid (NIPAAm)	99 %, stabilisiert mit MEHQ	Acros Organics Geel, Belgien
Salzsäure	2 M	Bernd Kraft GmbH Duisburg, Deutschland
THF	p.a.	VWRInternational Fontenay-sous-Bois, Frankreich

## **8.7 Erklärung**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbst verfasst und keine außer den angegebenen Hilfsmitteln und Quellen verwendet habe. Des Weiteren wurde die Arbeit in dieser oder ähnlicher Form noch bei keiner anderen Universität eingereicht.

Essen, im Oktober 2017

---

Tobias Hennecke

## 8.8 Publikationsliste

### Poster

07.2013 (D)

T. Hennecke, M. Gajda, M. Ulbricht

„Potassium-sensitive hydrogels and pore-filled composite membranes based on thermo-responsive crown ether hydrogels“

European Membrane Society Summer School 2013, Essen (Deutschland)

06.2013 (I)

T. Hennecke, M. Ulbricht

„Stimuli-responsive hydrogels for recognition of ions and signal transduction in a sensor“

European Polymer Congress - EPF 2013, Pisa (Italien)

06. 2011 (ES)

T. Hennecke, N. Adrus, D. Balster, M. Ulbricht

„Stimuli-responsive Hydrogels for Recognition of Ions and Biomolecules“

European Polymer Congress - EPF 2011, Granada (Spanien)

### Fachartikel

W. Ali, B. Gebert, T. Hennecke, K. Graf, M. Ulbricht, J. S. Gutmann

„Design of Thermally Responsive Polymeric Hydrogels for Brackish Water Desalination: Effect of Architecture on Swelling, Deswelling, and Salt Rejection“

*ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2015**, 7 (29), pp 15696–15706

D. Büning, F. Ennen, S. V. Walter, T. Hennecke, M. Ulbricht

„Potassium-sensitive poly(*N*-isopropylacrylamide)-based hydrogels for sensor applications“

*Polymer Chemistry*, **2017**, in preparation

## 8.9 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Mathias Ulbricht für eine interessante Themenstellung sowie die gute Betreuung und die hilfreichen Anregungen und Diskussionen während der Arbeit.

Ganz besonders danke ich auch Herrn Prof. Dr. Christian Mayer für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Für die gute Zusammenarbeit im Forschungsprojekt „DialImplant“ danke ich allen Kooperationspartnern. Dem BMBF danke ich für die Finanzierung dieses Forschungsprojekts.

Des Weiteren möchte ich an dieser Stelle allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für Technische Chemie II, insbesondere Inge Danielzik, Tobias Kallweit, Roswitha Nordmann-Silberg sowie Claudia Schenk für Ihre permanente Unterstützung sowie Hilfsbereitschaft während der Anfertigung dieser Arbeit und die angenehme Atmosphäre danken.

Vor allem möchte ich mich bei meinem Team für die ausgezeichnete Arbeit und die vielen Diskussionen bedanken. Ganz besonders danke ich Jackelyn Aragón-Gomez, meinen Studenten Dominic Büning, Martyna Gajda und Jens Meyer, sowie meinen Hilfskräften Hoa Tran, Katharina Kirstein, Najib Sabbagh und Maria Wagner.

Für die zahlreichen Diskussionen und hilfreichen Anregungen danke ich Herrn Wael Ali.

Für die Durchführung der ersten Quelldruckmessungen danke ich Herrn Holger Wack vom Fraunhofer Institut UMSICHT.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, meiner besten Freundin Nora und meiner Partnerin Luna für die jahrelange bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen und dafür, dass sie immer an mich geglaubt haben. Ein besonderer Dank gilt zudem auch den vierbeinigen Familienmitgliedern für die nötige Ablenkung. Euch allen widme ich diese Arbeit.

## **8.10 Lebenslauf**

**Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.**